DIE PHOTOCHEMISCHE NORGESTRELSYNTHESE

von

HELMUT BAIER

1983

Diss. Frankfurt a/M.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0006

DIE PHOTOCHEMISCHE NORGESTRELSYNTHESE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der
Naturwissenschaften

vorgelegt im Fachbereich Chemie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu
Frankfurt am Main

von

HELMUT BAIER

aus

Bad Homburg v.d.H.

Frankfurt am Main

1983

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Chemie
der J. W. Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

Dekan: Prof. Dr. E. Fries
Erster Berichterstatter: Prof. Dr. G. Quinkert
Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. H. Kessler

Tag der Promotion: 22. Dezember 1983

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter Anleitung von Herrn Professor Dr. G. Quinkert in der Zeit von November 1980 bis September 1983 durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. G. Quinkert für die vielseitigen Anregungen und Hinweise, sowie für die guten experimentellen Möglichkeiten zur Durchführung dieser Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. D. Rehm für die Durchführung computerunterstützter Literaturrecherchen.

Allen Mitarbeitern und Angestellten der Arbeitskreises und der spektroskopischen Abteilung danke ich für die gute Zusammenarbeit und stete Hilfsbereitschaft.

Dem Verband der Chemischen Industrie gilt mein Dank für die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	DIE PHOTOCHEMISCHE NORGESTRELSYNTHESE	4
2.1.	Die Synthesekonzeption	4
2.1.1.	Der chirale Synthesebaustein	9
2.1.2.	Die Ringerweiterung	18
2.1.3.	Der achirale Ring-A-Baustein	20
2.1.4.	Die Michaeladdition	21
2.1.5.	Der Silylenolether	26
2.1.6.	Die photochemische Reaktion	29
2.1.7.	Die weitere Umsetzung zum Norgestrel	32
2.2.	Die Partialsynthese von Norethindron	36
2.3.	Probleme der Stereoselektivität	37
3.	WEITERE TOTALSYNTHESEN VON NORGESTREL	43
3.1.	Die Scheringsynthese von 1967	44
3.2.	Die Hoffmann-La Roche-Synthese von 1969	47
3.3.	Die Scheringsynthese von 1975	50
3.4.	Das Dreiringkonzept	52
4.	WEITERE CHIRALE DREIRINGE	56
4.1.	Eine chiral-pool-Methode	56
4.2.	Cyclopropanierung an einem Oxazepinderivat ..	57
4.3.	Cyclopropanierung an einem Acrylesterderivat	60
4.4.	Cyclopropanierung an Fumaresterderivaten	62
4.5.	Katalytische Cyclopropanierungen	67
5.	ZUSAMMENFASSUNG	68
6.	EXPERIMENTELLER TEIL	70
6.0.	Allgemeine experimentelle Bedingungen	70

Seite

6.1. Darstellung von enantiomerenreinem Norgestrel 72

6.1.1. Darstellung von (R)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (12b) - Synthetisches Vorgehen 72

6.1.1.1. Darstellung von Malonsäure-bis{(1R,2S,5R)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexyl}ester (14e) 72

6.1.1.2. Darstellung von (R)-2-Vinyl-1,1-cyclopropandicarbonsäure-bis{(1R,2S,5R)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexyl}ester (12c) . 73

6.1.1.3. Darstellung von (R)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (12b) 75

6.1.2. Darstellung eines Gemisches von (R/S)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (12b/ent-12b = 97,5 : 2,5) - Analytisches Vorgehen 77

6.1.3. Darstellung von (2Ξ,3S)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (15) 80

6.1.4. Darstellung von (13S,14S)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (9) und (13R,14S)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (16) 84

6.1.5. Darstellung von (+)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),9(11)-gonatetraen-17-on (6) 89

6.1.6. Darstellung von (+)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),9(11)-gonatetreaen-17-ol (4) und (+)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),8-gonatetraen-17-ol (5) 93

6.1.7. Darstellung von (+)-13-Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17-ol (3a) 93

Seite

6.1.8. Darstellung von (+)-13-Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17-on (2a) 97

6.1.9. Darstellung von (-)-Norgestrel (1a) 100

6.2. Darstellung von (±)-Norgestrel (rac-1a) 103

6.2.1. Darstellung von (2Ξ,3RS)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (rac-15) 103

6.2.1.1. Darstellung von Ethylmalonsäure (14c) 103

6.2.1.2. Darstellung von Ethylmalonsäuredimethylester (14d) 104

6.2.1.3. Darstellung von (RS)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (rac-12b) 105

6.2.1.4. Darstellung von (1Ξ,5RS)-1-Ethyl-2-oxo-5-vinyl-cyclopentan-1,3-dicarbonsäuredimethylester (rac-11) 106

6.2.1.5. Darstellung von (2Ξ,3RS)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (rac-15) 107

6.2.2. Darstellung der Silylenolether des D-Bausteins (rac-15'b) und (rac-15''b) 108

6.2.2.1. Darstellung von (3RS)-1-Trimethylsiloxy-2-ethyl-3-vinyl-1-cyclopentan (rac-15'b) nach Stork 108

6.2.2.2. Darstellung von (3RS)-1-Trimethylsiloxy-2-ethyl-3-vinyl-1-cyclopentan (rac-15'b) nach House 110

6.2.2.3. Darstellung von (3RS)-1-Trimethylsiloxy-2-ethyl-3-vinyl-1-cyclopentan (rac-15'b) nach Miller 111

6.2.3. Darstellung der Michaeladdukte: rac-9, rac-16, rac-20 und rac-23 113

6.2.3.1. Darstellung von (13SR,14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-9), (13RS,14SR)-13-Ethyl-3-

Seite

methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-16) und 3-{(1E,3E,4RS)-3-Ethyl-2-oxo-4-vinylcyclopentyl}-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-propan-1-on (rac-20) 113

6.2.3.2. Darstellung von (13SR,14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-9) und (4SR,5SR)-5-Ethyl-2,2-bis{3-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3-oxopropyl}-4-vinylcyclopentan-1-on (rac-23) 117

6.2.3.3. Darstellung von (13SR,14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-9) über das Enolacetat des Ring-D-Bausteins (rac-15'c) 119

6.2.3.4. Darstellung von (13SR,14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-9) über den Silylenolether des Ring-D-Bausteins (rac-15'b) 121

6.2.3.4.1. unter Verwendung von Methyllithium 121

6.2.3.4.2. unter Verwendung von Methyllithium und Zink-(II)-bromid 122

6.2.3.4.3. unter Verwendung von Titantetrachlorid ... 123

6.2.3.5. Darstellung von 3-{(1E,3E,4RS)-3-Ethyl-2-oxo-4-vinylcyclopentyl}-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-propan-1-on (rac-20) unter Verwendung von Bortrifluorid 124

6.2.3.6. Darstellung von 3-{(1E,3E,4RS)-3-Ethyl-2-oxo-4-vinylcyclopentyl}-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-propan-1-on (rac-20) unter Verwendung von Lithiumdiisopropylamid 126

6.2.4. Darstellung von (±)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),9(11)-gonatetraen-17-on (rac-6) 129

Seite

6.2.5. Darstellung von (±)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10)-gonatetraen-17-ol (rac-4) 131

6.2.6. Darstellung von (±)-13-Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17-ol (rac-3a) 132

6.2.7. Darstellung von (±)-13-Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17-on (rac-2a) 133

6.2.8. Darstellung von (±)-Norgestrel (rac-1a) 134

6.3. Darstellung der chiralen Hilfskomponente (1R,2S,5R)-2-(1-Methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexanol (HX; X= 21) 136

6.4. Partialsynthese von (-)-Norethindron (1b) .. 139

6.4.1. Darstellung von (+)-Östradiol-3-methylether (35) 139

6.4.2. Darstellung von (+)-3-Methoxy-2,5(10)-östradien-17-ol (3b) 140

6.4.3. Darstellung von (+)-3-Methoxy-2,5(10)-östradien-17-on (2b) 141

6.4.4. Darstellung von (-)-Norethindron (1b) 143

LITERATURVERZEICHNIS und ANMERKUNGEN 145

REGISTRIERNUMMERNVERZEICHNIS 163

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tab. Nr.	Seite
1	27
2	30
3	40
4	66
5	116
6	130

Abb. Nr.	Seite
1	8
2	10
3	11
4	14
5	31
6	38
7	52
8	63
9	83
10	86
11	88
12	92
13	99
14	102
15	119
16	126

1. EINLEITUNG

Wenn im Titel der Arbeit der Name einer Verbindung ohne jeglichen Zusatz, der Auskunft über die stereochemische Beschaffenheit geben könnte, verwandt wird, dann deshalb, weil mit Norgestrel eben nur die Verbindung gemeint ist, die die absolute Konfiguration natürlicher Steroide besitzt.

Eine Verfeinerung der präparativen Methoden hat bisher auch immer eine Verfeinerung des Sprachgebrauchs nach sich gezogen. Endete früher eine Naturstoffsynthese beim racemischen Gemisch, so gab man sich mangels besserer Verfahren damit zufrieden, obwohl das Produkt den Naturstoff nur zur Hälfte enthielt. Lange Zeit war also synthetisch gleichbedeutend mit racemisch. Nach den Erfolgen der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen sollte man sich um eine exaktere Sprache bemühen und ein Syntheseprodukt nur dann als Naturstoff bezeichnen, wenn es ausschließlich aus dem natürlichen Antipoden besteht (vorausgesetzt das racemische Gemisch kommt nicht in der Natur vor).

Norgestrel ist wegen seiner vielfach größeren Wirksamkeit als Kontrazeptivum verglichen mit vielen anderen Steroidhormonen ein attraktives Syntheseziel. Die Entwicklung der neueren stereochemischen Methodologie läßt sich an Hand der Norgestrelsynthesen skizzieren.

Eine Partialsynthese, wie sie z.B. für Norethindron (1b) möglich ist, kam für Norgestrel (1a) kaum in Betracht, da wegen der unnatürlichen Verlängerung der 13-Methyl- zu einer 13-Ethylgruppe kein geeignetes, leicht zugängliches Naturprodukt zur Verfügung stand. Ein solcher Naturstoff hätte die Selektionsarbeit entscheidend erleichtert, denn bei der Einführung weiterer Chiralitätszentren hätte nur eine Alternative zwischen zwei Diastereomeren und nie zwischen zwei Enantiomeren angestanden. Der Rückgriff auf eine enantiomerenreine Startverbindung war also dem Chemiker hier verwehrt. Dies erklärt, daß die erste Synthese zum racemischen Gemisch, rac-1a, führte. Sie wurde Anfang der sechziger Jahre [1] von Huges und Smith beschrieben.

Das bisher übliche Verfahren, aus dem hergestellten racemischen Gemisch eines Zwischenproduktes oder des Endproduktes die enantiomerenreine Verbindung zu gewinnen, die Enantiomerentrennung also, wurde dann auch bei einer Norgestrelsynthese angewandt.

Das alte Smith'sche Konzept wurde bald so abgewandelt, daß eine prochirale Zwischenverbindung durch enzymatische Reduktion eine chirale Verbindung mit gewünschter Stereostruktur ergab (s. Abschnitt 3.1.). In der synthetischen Chemie begann man, sich biologischer Hilfsmittel zu bedienen, um seine Ziele zu verwirklichen. Damit wurde eine Entwicklung in der Zusammenarbeit von Biologie und Naturstoffsynthese eingeleitet, die heute in der „Naturstoff-

synthese durch Gentechnik" ihren Ausdruck findet und der organischen Chemie neue Perspektiven bietet.

Die Enzymkatalyse wurde durch die asymmetrische Induktion ergänzt. Mit dem gewachsenen Verständnis vom Ablauf chemischer Reaktionen war es möglich geworden, vorher enantiomorphe Übergangszustände durch geeignete chirale Zusätze zu diastereomorphen Übergangszuständen zu machen. Eine hierzu benötigte chirale Hilfskomponente wird entweder fest mit dem prochiralen Edukt verbunden, oder sie greift im Idealfall nur kurzfristig in die konkurrierenden Übergangsstrukturen ein und wird im günstigen Fall nur in katalytischen Mengen benötigt. Man erhält dann ein Gemisch entweder zweier Diastereomerer oder Enantiomerer, in denen jeweils eine Produktkomponente überwiegt. Um wirtschaftlich verwertbar zu sein, sollte ein Isomerenverhältnis von mindestens 9:1 angestrebt werden. Die Norgestrelsynthese der Scheringgruppe (s. Abschnitt 3.3.) erfüllt diese Kriterien, wenn auch die Übergangsstrukturen hier letztlich noch nicht bekannt sind.

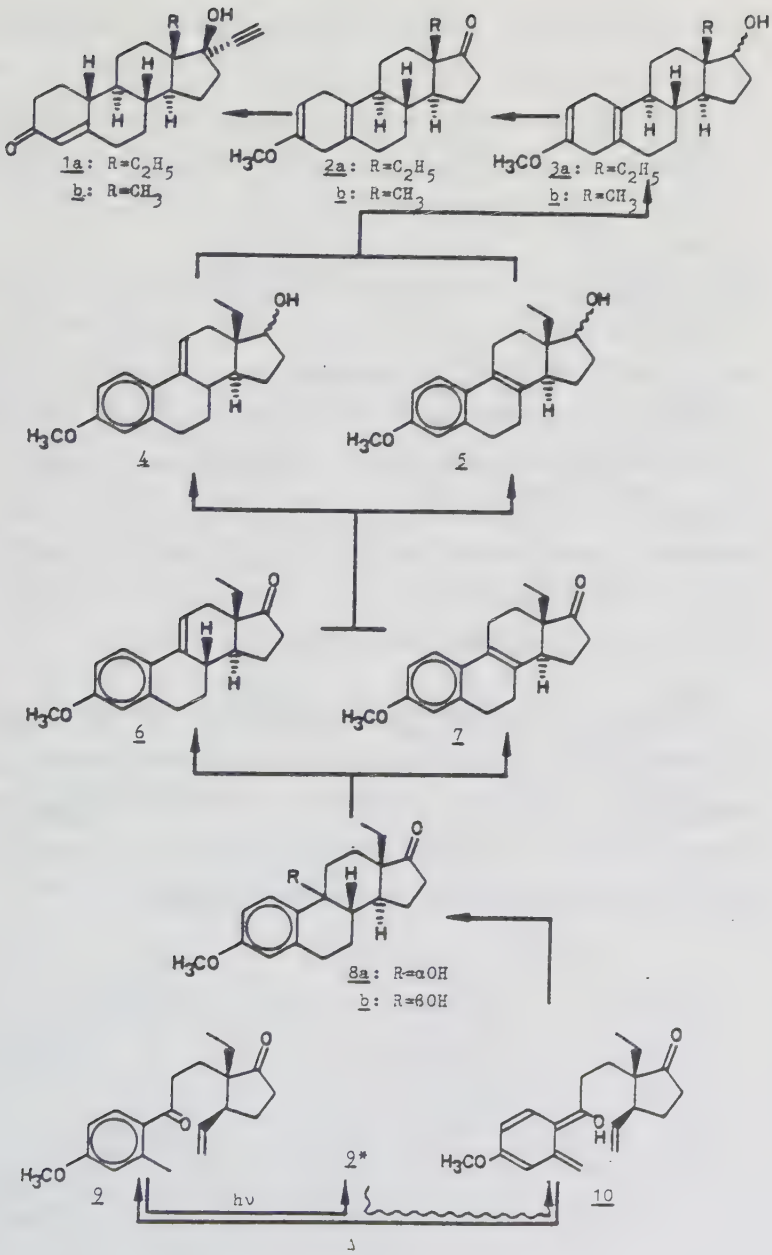
Die hier vorzustellende Totalsynthese erfüllt die stereochemischen Forderungen: Das erste Chiralitätszentrum wird durch asymmetrische Induktion in hoher Selektivität im Laufe einer S_{cN}'-Reaktion erzeugt. Ohne Verlust der einmal gewonnenen stereostrukturellen Information wird dann aus einem einfachen Synthesebaustein Norgestrel aufgebaut.

2. DIE PHOTOCHEMISCHE NORGESTRELSYNTHESE

2.1. Die Synthesekonzeption

Die vorliegende Arbeit stellt eine neue Totalsynthese für das hochwirksame Kontrazeptivum (-)-Norgestrel (1a) vor. Eine gut interpretierbare asymmetrische Reaktion zur Einführung des ersten Chiralitätszentrums in einem frühen Stadium der Synthese, sowie eine photochemisch induzierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Steroidgerüstes zeichnen die Konzeption aus.

Die Erfahrungen ausnutzend, die bei der Totalsynthese von Östron [2] gewonnen wurden, wählte man als Schlüsselverbindung den AD-Baustein 9, der nach Absorption von ultraviolettem Licht zum Orthochinodimethan 10 isomerisierte (s. Schema 1). Letzteres ist zu einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion befähigt. Die hierbei gebildeten Benzylalkohole 8a und 8b lassen sich zu den Styrolen 6 und 7 dehydratisieren. Die Reduktion des Fünfringketons mit einem komplexen Metallhydrid liefert die Hydroxystyrole 4 und 5, von denen eines, das (+)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),8-gonatetraen-17β-ol (5;17βOH), literaturbekannt ist [3] und bereits in (-)-Norgestrel überführt worden war. Birchreduktion, Oppenaueroxidation, Ethinylierung und Enoletherspaltung waren also reine Fleißarbeit zur Komplettierung der Synthese.

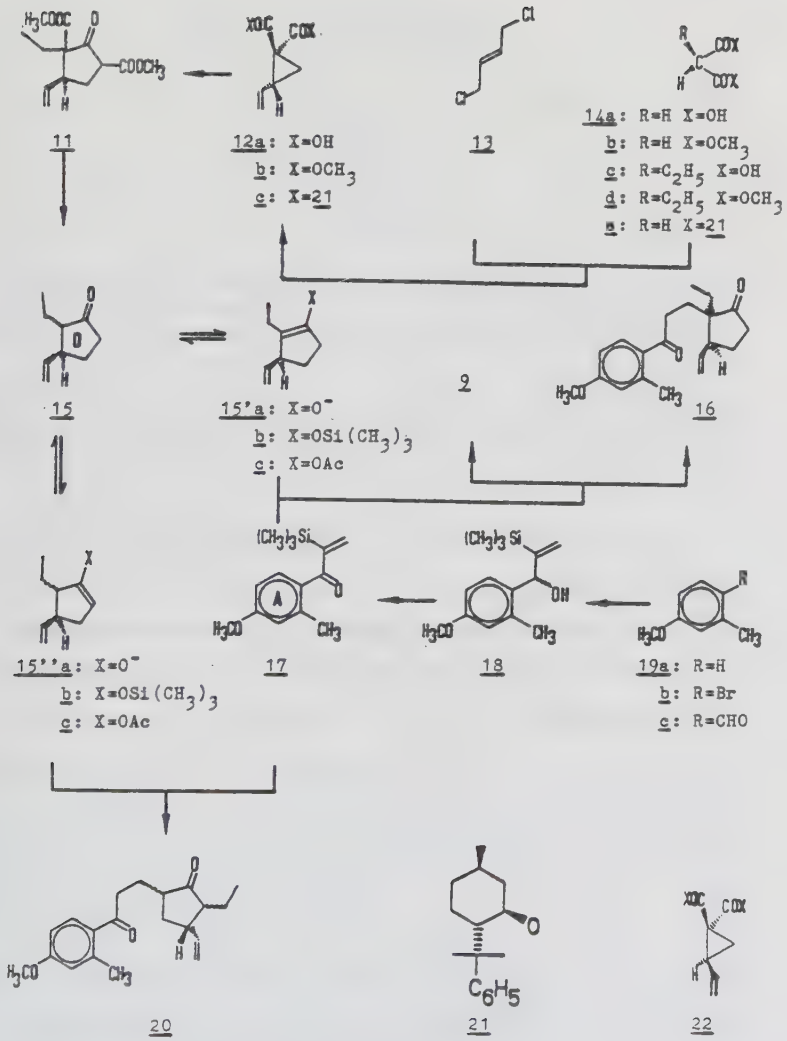

1a: R=C2H5
b: R=CH3
2a: R=C2H5
b: R=CH3
3a: R=C2H5
b: R=CH3
4
5
6
7
8a: R=αOH
b: R=βOH
9
9*
10
hν

Schema 1

Die interessanteste Reaktion lag dagegen ganz am Anfang (s. Schema 2), denn für eine ökonomische Darstellung enantiomerenreiner Zielverbindungen ist es wichtig, bei der Erzeugung des ersten asymmetrischen C-Atoms die Chiralität zu kontrollieren und ein für alle Mal festzulegen.

Der Interpretation dieser S_{cN},-Reaktion, einer zweifachen Alkylierung des Malonesters 14e mit dem Dihalogenid 13 unter Ausbildung des Cyclopropans 12c, wurde besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Das Cyclopropan 12b wurde dann durch eine Homo-Michaelreaktion mit anschließender Dieckmann-Kondensation ringerweitert und zum Ring-D-Baustein 15 decarboxyliert. Dessen Enolatanion 15'a addierte schließlich an den Ring-A-Baustein 17, einen Michaelakzeptor, um den oben erwähnten AD-Baustein 9 zu bilden.

In Abbildung 1 sind die Teilausbeuten für die wichtigsten Zwischenverbindungen auf einen Blick zusammengefaßt. Legt man den achiralen C-1-Baustein Malonsäure (14a) als Edukt zugrunde, so wurde optisch aktives (-)-Norgestrel mit einer Gesamtausbeute von 1,8% gewonnen.


11
12a: X=OH
b: X=OCH3
c: X=21
13
14a: R=H X=OH
b: R=H X=OCH3
c: R=C2H5 X=OH
d: R=C2H5 X=OCH3
e: R=H X=21
15
15'a: X=O⁻
b: X=OSi(CH3)3
c: X=OAc
9
16
15''a: X=O⁻
b: X=OSi(CH3)3
c: X=OAc
17
18
19a: R=H
b: R=Br
c: R=CHO
20
21
22

Schema 2

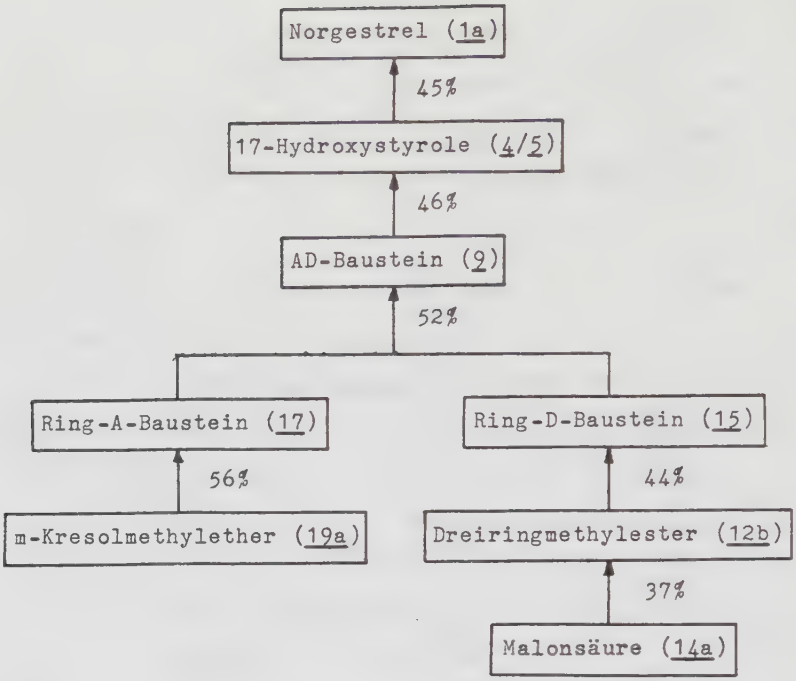


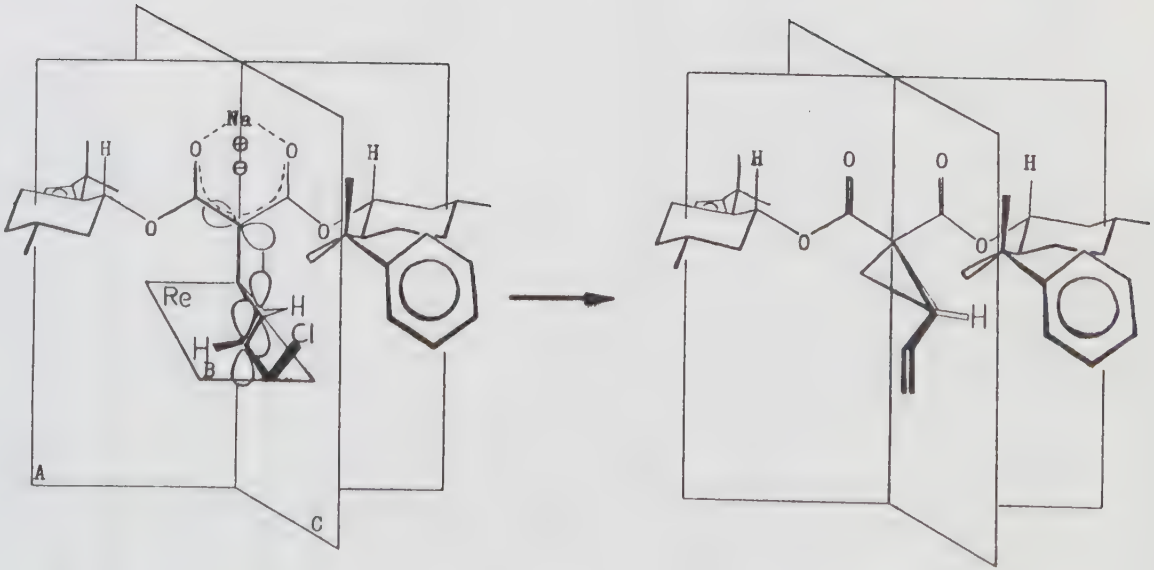
Abb. 1. Die Teilausbeuten einiger wichtiger Zwischenverbindungen der hier vorgestellten Norgestrel-Totalsynthese.

2.1.1. Der chirale Synthesebaustein

Aus Malonsäure (14a) wurde durch salzsaure Veresterung mit dem Alkohol HX (X=21) der chirale Malonester 14e erzeugt. Die chirale Hilfskomponente, (-)-8-Phenylmenthol (HX; X= 21), wurde nach den Angaben von Corey und Ensley [4] leicht aus käuflichem (+)-Pulegon dargestellt (s. Abschnitt 6.3.). Sie entspricht in ihrer absoluten Konfiguration dem (-)-Menthol. Die Induktion ging bei beiden in die gleiche Richtung, war aber bei Verwendung von (-)-8-Phenylmenthol deutlich größer [5].

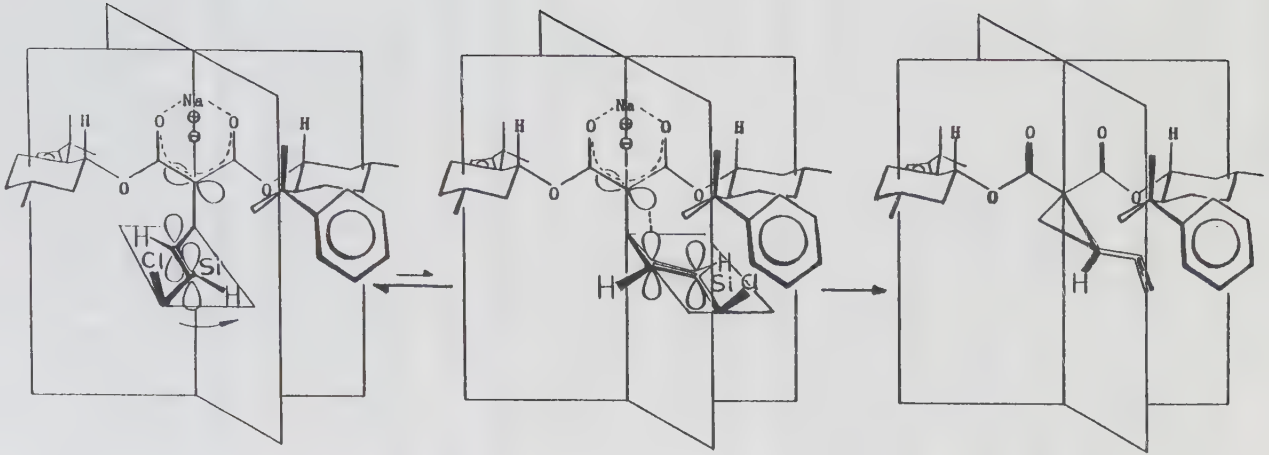
Die basische Alkylierung von 14e mit (E)-1,4-Dichlor-2-buten (13) ergab zunächst den monosubstituierten Malonester, der sogleich wieder ein Enolatanion bildete (s. Abb. 2 und 3). Das Anion reagierte in einer S_{cN},-Reaktion[6] unter Ringschluß zu 12c bzw. 22(X=21). Man kann sich den zweiten Teil des Reaktionsablaufs als einen nukleophilen Angriff auf ein Elektrophil, das durch Eliminierung des Halogenides und Allylumlagerung entstanden ist, denken. Das Nukleophil ist das zentrale C-Atom des Esterenolats, das Elektrophil ist das halogenferne ungesättigte C-Atom der Allylhalogenidseitenkette.

Um die Selektivität der Reaktion erklären zu können, muß man annehmen, daß die konformationelle Flexibilität des Moleküls erheblich eingeschränkt ist. Sie reduziert sich praktisch auf die in den Abbildungen 2 und 3 dargestellten



12c

Abb. 2. Zur Asymmetrie induzierenden Cyclopropanierung eines monoalkylsubstituierten chiralen Malonsäurediesters während der S_{cN}'-Reaktion. Konformation für die Reaktion im Re-Halbraum.



22(X=21)

Abb. 3. Zur Asymmetrie induzierenden Cyclopropanierung eines monoalkylsubstituierten chiralen Malonsäurediesters während der S_{cN}'-Reaktion. Konformationen für die Reaktion im Si-Halbraum.

Konformationen und zwar aus folgenden Gründen:
In wenig polaren Lösungsmitteln vermag das Esterenolatanion als ein zweizähniger Ligand die vorhandenen Natriumkationen zu chelatisieren [7]. So ist dieser sonst so frei bewegliche Strukturteil in einer U-förmigen Konformation eingefroren. In den Abbildungen 2 und 3 enthält die Papierebene (A) diesen Chelatring.

Ebenso liegen die daran gebundenen O-Atome, die ihnen benachbarten C-Atome der Alkoholreste und die dort vorhandenen beiden axialen H-Atome in dieser Ebene, da Estersubstituenten an Cyclohexanringen die equatoriale Orientierung und ihre Carbonylgruppe eine zu den axialen C-H-Bindungen derselben Ringzentren ekliptische Anordnung bevorzugen [8].

Teilt man den Raum durch die Ebenen A und C in vier Quadranten, so enthalten zwei sich entsprechende Quadranten (rechts vorn und links hinten) die sperrige Dimethylbenzylgruppierung, während die anderen zwei (links vorn und rechts hinten) relativ leer sind und daher dem C_4H_6Cl-Liganden Platz bieten. Die vier C-Atome dieses Liganden liegen in einer Ebene (B), welche den ganzen Raum in zwei Halbräume unterteilt, die man durch „Re" und „Si" charakterisiert [9]. Als Bezugspunkt dient das olefinische C-Atom, das während der Cyclisierung zu einem Chiralitätszentrum wird. Je nach Orientierung des Liganden spielt sich die Reaktion im Re- (s. Abb. 2) oder im Si-Halbraum

(s. Abb. 3) ab.

Die stereoelektronischen Voraussetzungen für die S_{cN}'-Reaktion lassen sich mit einem Satz beschreiben. Der C_4H_6Cl-Ligand muß sich so orientieren, daß die Ebene (C) der späteren Ringzentren die Achsen des anionischen Donatororbitals und des olefinischen Akzeptororbitals enthält. Für die Reaktion im Re-Halbraum ist das ohne nennenswerte sterische Hinderung möglich. Im anderen Fall jedoch muß der halogenhaltige Ligand durch Drehung um die zentrale C-C-Einfachbindung in den sterisch erfüllten Quadranten überwechseln (s. Abb. 3 mittlere Darstellung).
Der Halogenligand hätte auch die Möglichkeit statt über die abgebildete synplanare über eine antiplanare Anordnung auszutreten. Die sterische Behinderung wäre dann etwas geringer. Aus Molekülorbitaluntersuchungen für die bimolekulare S_N2'-Reaktion folgt aber, daß die Eliminierung des Nukleophils bevorzugt aus einer synplanaren Orientierung erfolgt [10].

So erhält man zwei konkurrierende diastereomorphe Übergangszustände, von denen der zum R-sinnigen Produkt 12c führende (s. Abb. 2) klar bevorzugt wird.

Die beiden möglichen Produkte sind diastereomer, d.h. man sollte sie z.B. durch Chromatographie von einander trennen können. Beim synthetischen Vorgehen (s. Abb. 4) isolierte man nach intensiver präp. HPLC aus dem Rohprodukt der Umsetzung von 14e mit 13 reines 12c.

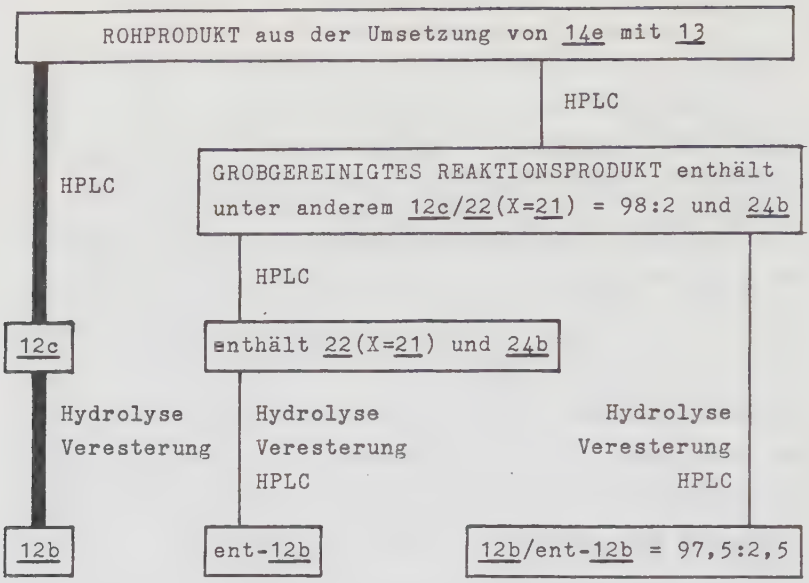
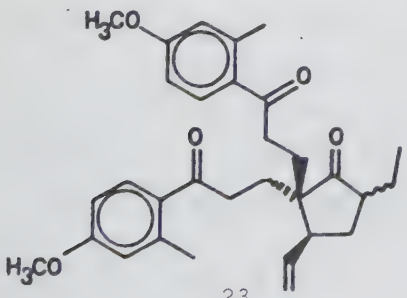


Abb. 4. Das Vorgehen bei der Aufarbeitung nach der Phasentransfer-katalysierten Umsetzung von 14e mit 13 wird skizziert. Synthetisches Prozedere zur Gewinnung von reinem 12c nach der fettgedruckten Route(s. Abschnitt 6.1.1.). Analytisches Prozedere zur Bestimmung der Diastereoselektion nach der normalgedruckten Route(s. Abschnitt 6.1.2.).

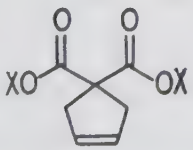
So befriedigend dieses Ergebnis für den synthetischen Chemiker sein mag, so interessierte es doch vom mechanistischen Standpunkt, ob nicht eine kleine Menge 22(X=21) neben 12c, oder nach Umesterung eine kleine Menge ent-12b neben 12b nachweisbar wäre, um so das Ausmaß der Selektion exakt bestimmen zu können. Dieses Vorgehen war tatsächlich erfolgreich und ist unter dem Titel „analytisches Vorgehen" beschrieben (s. Abschnitt 6.1.2.).

Hierfür wurde das oben erwähnte Rohprodukt durch präp. HPLC grob gereinigt und dann analytisch vermessen. Mit Hilfe einer aus 12c und 22(X=21) im Verhältnis 5 : 1 hergestellten Eichlösung konnten beide Diastereomere im grobgereinigten Reaktionsprodukt identifiziert und ihr Verhältnis als 98 : 2 bestimmt werden. 12c stand, da es routinemäßig isoliert wurde, als Vergleichssubstanz ohnehin zur Verfügung. 22(X=21) ist aus 12c bequem zugänglich[11]. Um sicher zu gehen, daß die kleinere Peakfläche von 22(X=21) verursacht wurde, trennte man 12c aus dem grobgereinigten Reaktionsprodukt heraus und reicherte 22(X=21) an. Dieses Substanzgemisch bestand zur Hälfte aus 22(X=21) und zur anderen Hälfte im wesentlichen aus 24b, einem Nebenprodukt, das durch geringe Mengen (Z)-1,4-Dichlor-2-buten, das als Verunreinigung in 13 enthalten ist, entstand.

Da sich 24a einfacher von ent-12b trennen ließ als 24b von 22(X=21), verseifte man das Substanzgemisch erst, veresterte mit einem Überschuß Diazomethan und isolierte



23



24a: X = OCH_3

b: X = 21

nach präp. HPLC ent-12b. Da die Daten von 12b bekannt waren, konnte ent-12b sicher identifiziert werden.
Um die Selektion auf der Stufe der enantiomeren Methylester zu bestimmen, verseifte man das grobgereinigte Reaktionsprodukt und veresterte mit Diazomethan im Überschuß. Nach präp. HPLC isolierte man 12b im Gemisch mit seinem Enantiomeren ent-12b mit einer optischen Reinheit [13] und einem Enantiomerenüberschuß [13] von jeweils 95%. Die optische Reinheit wurde durch Messung der optischen Drehungen des fraglichen Enantiomerengemisches und des reinen Enantiomeren 12b ermittelt, der Enantiomerenüberschuß ^{1}H-NMR-spektroskopisch in Gegenwart eines chiralen Verschiebungsreagenzes (s. Abschnitt 6.1.2.).

Die nunmehr ausführlich beschriebene und interpretierte Darstellung des Cyclopropanderivates wurde realisiert in einem Zweiphasensystem n-Hexan/50proz. wäßrige Natronlauge unter Mitwirkung eines Phasentransferkatalysators. Das monoalkylierte Malonesterderivat war in Natronlauge löslich und wurde vom Katalysator als unflexibles Ionenpaar ins organische Solvens extrahiert. Die Reaktion verlief mit einer Diastereoselektion von 98% und einer chemischen Ausbeute von über 64%. Die chirale Hilfskomponente, (-)-8-Phenylmenthol (HX; X=21), gewann man nach der Esterhydrolyse mit einer Ausbeute von fast 75% zurück. Den chiralen Baustein 12b erhält man aus 12c nach Umesterung in 69% Ausbeute enantiomerenrein.

Die Darstellung der Dreiringverbindung 12b genügte daher den Anforderungen, die für einen präparativ nutzbaren **asymmetrischen** Syntheseschritt genannt worden sind [15] :

1. Das chirale Produkt soll mit hoher chemischer und optischer Ausbeute zugänglich sein.
2. Die chirale Hilfskomponente soll mit hoher Ausbeute und in unveränderter optischer Reinheit wiedergewonnen werden.
3. Das chirale Produkt und die chirale Hilfskomponente sollen leicht voneinander zu trennen sein.

Für die Optimierung der Norgestrelsynthese verwandte man die racemischen Gemische, da der Cyclopropanbaustein rac-12b leichter in der großen Menge verfügbar war, die für eine Optimierung über mehrere Stufen notwendig war. Er entstand aus Malonsäuredimethylester (14b), der in einer methanolischen Natriummethanolatlösung mit (E)-1,4-Dichlor-2-buten (13) behandelt wurde, in einer Ausbeute von 58%.

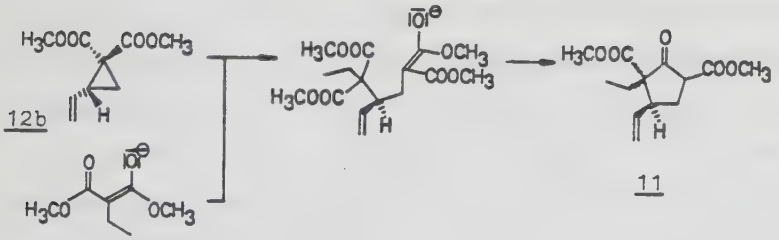
2.1.2. Die Ringerweiterung

Grundlegende Arbeiten von Kierstead [16] und Danishefsky [17] geben Aufschluß über die Reaktionsmöglichkeiten des Dreiringbausteins. 2-Vinylcyclopropandicarbonsäuredimethylester kann

- mit Malonesteranionen nach Art einer 1.5 -homologen Michaeladdition regio- und stereoselektiv ringgeöffnet werden [18].
- mit Kupfer/Lithium- und Tetraalkylaluminium/Lithium-Verbindungen nach dem 1.7 -Modus (d.h. Angriff am terminalen C-Atom der Vinylgruppe) reagieren.
- durch konformationelles Einfrieren der beiden Estergruppen in ein Spiro-Acylal-System seine Reaktivität gegenüber Nukleophilen dramatisch erhöhen [19].
- stereochemisch glatt und unter Inversion der Konfiguration ringöffnen [20].
- beim Erhitzen in siedendem p-Cymol racemisieren [21]

Um das in dieser Arbeit angestrebte Ziel, Norgestrel, zu erreichen, mußte die 1.5 -homologe Michaeladdition am Vinylcyclopropanbaustein 12b mit Ethylmalonsäuredimethylester (14d) ausgeführt werden, denn das zentrale C-Atom dieses Esters wurde im Laufe der Synthese zum C-13-Atom im Steroidgerüst. Die ringöffnende Michaeladdition ging mit

einer ringschließenden Dieckmann-Kondensation einher, so daß man schließlich das ringerweiterte Produkt 11 isolierte (s. Schema 3), von dem sich bereits eine Carbomethoxygruppe abgespaltet hatte.



Schema 3

Durch Verseifung und Decarboxylierung befreite man das Molekül vom Ballast der Carbomethoxygruppen, die für die Aktivierung der Reaktanten hilfreich gewesen sind, jetzt aber nicht mehr gebraucht wurden. Das mit 44% Ausbeute erhaltene Cyclopentanon 15 vereint in sich eine Reihe von Eigenschaften, die es als Synthesebaustein insbesondere für Steroide wertvoll erscheinen lassen:

1. Es ist enantiomerenrein darstellbar.
2. Es besitzt funktionelle Gruppen, die eine Kondensation mit weiteren Molekülen zulassen.
3. Das Cyclopentangerüst entspricht dem Steroidring D.

2.1.3. Der achirale Ring-A-Baustein

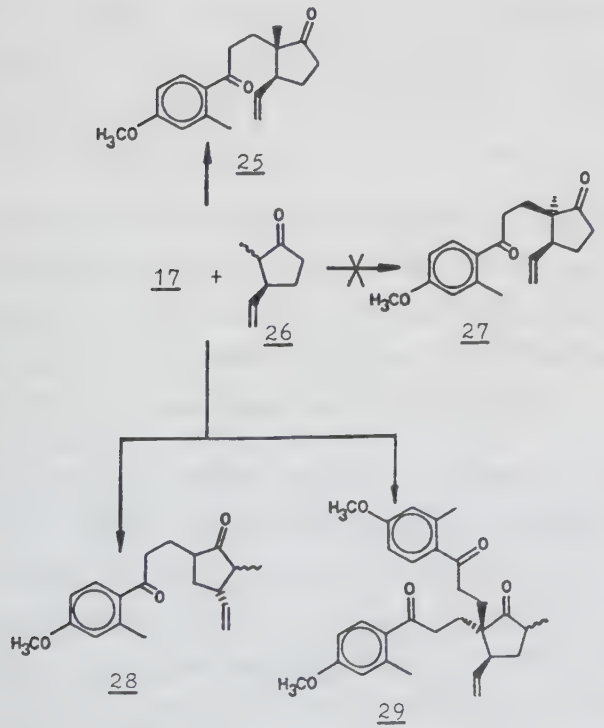
Käuflicher m-Kresolmethylether (19a) war das Ausgangsmaterial, aus dem der Ring-A-Baustein 17 mit einer Gesamtausbeute von ca. 56% gewonnen wurde.[22]. Es gelang (s. Schema 2), in den Aromaten 19a eine weitere funktionelle Gruppe regioselektiv, nämlich ortho zur Methylgruppe und para zur Methoxygruppe, einzuführen, indem man in Gegenwart von Eisenfeilspänen bei Tempp. <0°C in Tetrachlorkohlenstoff bromierte. Die Bromverbindung 19b, aus der man durch Umsetzen mit Magnesiumspänen das Grignardreagenz hergestellt hatte, reagierte mit N,N -Dimethylformamid in Tetrahydrofuran bei Tempp. <-20°C zum Benzaldehyd 19c.

Umsetzung mit dem aus (1-Bromvinyl)-trimethylsilan gewonnenen Grignardreagenz in Tetrahydrofuran und Oxidation des resultierenden Allylalkohols 18 im Zweiphasensystem Ether/verdünnte Chromsäure lieferte den Ring-A-Baustein 17.

Das Molekül ist achiral, daher treten in diesem Teil der Totalsynthese keine Probleme der Stereoselektivität auf.

2.1.4. Die Michaeladdition

Zunächst lag es nahe, dieselben Reaktionsbedingungen zu verwenden, wie in der Totalsynthese der niedrigeren homologen Steroide [2]. Dort ließ man Natrium-tert.-butylat in tert. Butanol auf eine etherische Lösung des A-Bausteins 17 und des D-Bausteins 26 einwirken und erhielt nach Abspaltung der Trimethylsilylgruppe mit einer Ausbeute von 60% das Addukt 25 (s. Schema 4).



Schema 4

Die Selektivität ist hoch, denn die Verbindung 27 entsteht nur in ganz untergeordnetem Maße (rac-25/rac-27 = 114 : 1 nach Weber [23]). Ein A-Baustein, der die Trimethylsilylgruppe nicht enthielt, lieferte unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein Gemisch der Isomeren rac-25/rac-27 = 3 : 1 [23]. Eine Selektionierung in derselben Größenordnung beobachtete man auch bei der Reaktion von rac-26 mit Acrylsäuremethylester (trans-Addukt/cis-Addukt = 2,5 : 1) und mit Acrylnitril (trans-Addukt/cis-Addukt = 6 : 1) [24]. Daraus folgt, die Trimethylsilylgruppe verhinderte nicht nur die Selbstkondensation des A-Bausteins, sondern sie leistete auch eine entscheidende Selektionsarbeit einmal durch sterische Beeinflussung, zum andern durch eine Stabilisierung des zunächst entstandenen Adduktenolates [26].

Diese Erkenntnisse versuchte man auf den Fall des hier behandelten Homologen zu übertragen, jedoch mit geringem Erfolg. Eine analog durchgeführte Reaktion (s. Abschnitt 6.2.3.2.) lieferte nur in niedriger Ausbeute das gewünschte Produkt rac-9 neben einer gleichen Menge rac-23.

Eine sperrigere Gruppe in α-Position scheint die Selektionswirkung der ß-Vinylgruppe zu schmälern. Wie entscheidend das richtige Größenverhältnis von α- und ß-Substituent auf die Stereoselektion ist, zeigten weitere Experimente mit einem dritten Keton, dem (2E,3RS)-3-Isopropenyl-2-methylcyclopentan-1-on (rac-34). Bei der Michaeladdition mit Acrylsäuremethylester sowie mit Acrylnitril erhielt man

in guten Ausbeuten jeweils das reine trans-Addukt [24]. In diesem Fall konnte auf die zusätzliche Selektionsleistung einer Trimethylsilylgruppe im Michaelakzeptor ganz verzichtet werden. In einer ähnlichen Versuchsreihe beobachtet Boeckmann jr. die gleiche Tendenz [28].

Unter Einwirkung einer starken Base (Lithiumdiisopropylamid) auf den D-Baustein rac-15 bei tiefer Temp. wurde überwiegend das Enolatanion rac-15''a gebildet, und mit dem A-Baustein 17 entstanden Produkte der Konstitution rac-20, wie man auf Grund ähnlicher Experimente mit dem niederen Homologen rac-26 erwarten konnte. Dort entstanden Isomere der Konstitution rac-28 und die Verbindungen rac-29 und etwas rac-25.

Um das gewünschte Ziel zu erreichen, mußten daher neue Wege beschritten werden. Von Boeckmann jr. [29] und Stork [30] wurde über die Verwendung von Lithiumenolaten als Michaeldonatoren berichtet. Lithiumenolate sind, sofern sie nicht direkt z.B. durch Einwirkung von Lithiumhydrid hergestellt werden können, leicht indirekt über die Enolacetate [31] oder die Silylenolether (s. Abschnitt 2.1.5.) der Ketone zugänglich. Stellte man das Lithiumenolat des D-Bausteins rac-15 durch Einwirken von Methyllithium auf das Enolacetat rac-15'c her, so erzeugte man gleichzeitig das tert.-Butylatanion, das als Base auf Kosten der Regioselektivität in die Reaktion eingriff (s. Abschnitt 6.2.3.3.).

Hier versprach der Silylenolether entscheidende Vorteile, denn bei der Spaltung mit Methyllithium entsteht als Nebenprodukt lediglich das inerte Tetramethylsilan (s. Abschnitt 6.2.3.4.1.) [33]. Schließlich sind auch andere Reagenzien eingesetzt worden, um Silylenolether bei Michaelreaktionen [35] oder Aldolreaktionen [39] zu verwenden oder zu alkylieren [43].

Setzte man aus dem Silylenolether mit Methyllithium das Enolatanion frei und fügte dann den A-Baustein zu, so erhielt man in akzeptabler Ausbeute (49,5%; s. Abschnitt 6.2.3.4.1.) den gewünschten AD-Baustein rac-9. Wie analytische Messungen (HPLC) zeigten, wurde aber auch rac-16 und wenig rac-20 gebildet (im Verhältnis 3,9 : 1 : 0,19). Wie Paterson [45] berichtete, läßt sich die Alkylierung auf der weniger substituierten Seite eines unsymmetrisch substituierten Ketons durch die Anwesenheit von Zink-(II)-Salzen unterdrücken, da bei diesen Bedingungen die Isomerisierung zum höher substituierten Enolatanion schneller verläuft, als die Alkylierung. Für die Michaelreaktion dieses Systems war das auch der Fall. Unter Zusatz von Zink-(II)-bromid ließ sich im Produktgemisch kein rac-20 nachweisen (s. Abschnitt 6.2.3.4.2.).

Die Experimente mit lewissäurekatalysierten Michaelreaktionen nach Mukaiyama [47] (s. Abschnitt 6.2.3.4.3.) mit Titantetrachlorid und Kuwajima [48] (s. Abschnitt 6.2.3.5.) mit Bortrifluorid-Etherat lieferten dagegen schlechtere

Ergebnisse, da in größerem Ausmaß bzw. ausschließlich Isomere der Konstitution rac-20 entstanden.

Das Auftreten des cis-Isomeren rac-16 konnte hier, wie auch in der optimierten Reaktion (s.u.) nicht unterdrückt werden. Die sperrigere Ethylgruppe behindert den Angriff des Michaelakzeptors sowohl von der Oberseite, als auch von der Unterseite des Enolatanions rac-15'a und mindert die Selektionswirkung der Vinylgruppe, die in der Methylreihe so eindeutig gewesen ist.

Die Probleme der Regioselektivität lassen sich,wie gezeigt wurde, durch geeignete Zusätze oder durch regioselektive Herstellungsverfahren für den Silylenolether, der ein Gemisch seiner Regioisomeren rac-15'b und rac-15''b = 93 : 7 war (s. Abschnitt 2.1.5.),lösen. Eine höhere Stereoselektivität wäre in Anbetracht der Ausbeute von Nutzen. Im Vergleich zur Östronsynthese [2] mußte hier ein weiterer Syntheseschritt für die Darstellung des Silylenolethers eingefügt werden. Eine Einsparung dieses Schrittes käme der Gesamtausbeute zugute. Aufgrund dieser Überlegung setzte man das unter Einwirkung von Natriumhydrid in Dimethoxyethan gebildete Enolatanion [49] bei tiefen Temper. (-55°C) direkt mit dem A-Baustein um. Man erhielt wieder mit akzeptabler Ausbeute (51%) den gewünschten AD-Baustein rac-9 in einem Gemisch mit rac-16 und rac-20 in der relativen Zusammensetzung 4,2 : 1 : 0,15 (s. Abschnitte 6.1.4. und 6.2.3.1.), jedoch blieb jetzt die Darstellung des

Silylenolethers erspart.

Die relative Konfiguration der Liganden an C-13 und C-14 (Steroidnomenklatur) war nach der Michaelreaktion endgültig festgelegt und entsprach bei 9 der Konfiguration im späteren Steroidgerüst. Das Problem der Transverknüpfung der Ringe C und D war hier bereits gelöst.

2.1.5. Der Silylenolether

Während der Optimierungsversuche zur Darstellung des Michaeladduktes rac-9 war es nötig geworden, den Silylenolether des D-Bausteins rac-15'b regioselektiv möglichst frei von seinem Isomeren rac-15''b darzustellen (s. Schema 2). Üblicherweise wäre 2-Ethyl-2-cyclopenten-1-on der Baustein der Wahl gewesen, denn nach einer 1.4 -Addition von Brommagnesiumdivinylcuprat an das Enon kann man mit Trimethylsilylchlorid den Silylenolether rac-15'b in guter Ausbeute isolieren [50]. Da aber bei der Synthese der optisch aktiven Verbindungen der D-Baustein 15 anfallen mußte und aus ihm der optisch aktive Silylenolether 15'b herzustellen gewesen wäre, wollte man schon bei den racemischen Gemischen einen Weg finden, um rac-15'b aus rac-15 zu gewinnen.

Zur Darstellung von Silylenolethergemischen aus cyclischen Ketonen				
Keton	Reagenzien	Ausbeute	Isomerenverhältnis thermodyn./kin.	Literatur oder Abschnitt
2-Methylcyclopentanon	DMF, TEA, TMSCl	69%	57 : 43	55)
rac-15	DMF, TEA, TMSCl	68%	90 : 10	6.2.2.2.
rac-15	NaH, DME, TMSCl	81%	93 : 7	6.2.2.1.
rac-15	HMDS, TMSJ	87%	63 : 37	6.2.2.3.
2-Methylcyclohexanon	DMF, TEA, TMSCl	80%	78 : 22	55)
2-Methylcyclohexanon	NaH, DME, TMSCl	?%	73 : 27	56)
2-Methylcyclohexanon	HMDS, TMSJ	90%	90 : 10	57)

Verwendete Abkürzungen: DME = Dimethoxyethan, DMF = Dimethylformamid, HMDS = Hexamethyldisilazan, NaH = Natriumhydrid, TEA = Triethylamin, TMSCl = Chlortrimethylsilan, TMSJ = Jodtrimethylsilan.

Tab. 1. Methoden, die eine Umwandlung unsymmetrisch substituierter Ketone in ein Gemisch der regioisomeren Silylenolether gestatten.

Die Darstellung des sogenannten kinetisch kontrollierten Silylenolethers (wie z.B. 15''b) gelingt mit starken Basen bei tiefen Temperaturen mit extrem hoher Regioselektivität [51]. Die sogenannten thermodynamisch kontrollierten Silylenolether (wie z.B. 15'b) stellen schon ein größeres Problem dar. Die wachsende Zahl an neuen Reagenzien und Reaktionsbedingungen belegen das Interesse, das diesem Gebiet gewidmet wird [52]. In Tab. 1 sind einige ausgewählte Methoden zusammengestellt [54] und die eigenen Ergebnisse eingefügt.

Wie man sieht, ist eine Übertragung der für Cyclohexanone gefundenen Isomerenverhältnisse auf Cyclopentanone nicht möglich. Je nach Bedingung wird beim Fünfring oder beim Sechsring das thermodynamisch kontrollierte Isomere bevorzugter gebildet. Für die eigenen Experimente gab man bald dem Verfahren nach Stork [56] den Vorzug, denn es lieferte bei hoher Ausbeute das günstigste Isomerenverhältnis, und man nahm die Verunreinigung durch 7% des Isomeren rac-15''b in Kauf. Reines rac-15'b war durch präp. HPLC zu gewinnen. Diese Prozedur war aber sehr verlustreich, da wegen des niedrigen Siedepunktes von rac-15'b beim Eindampfen der Chromatographiefraktionen Substanz mit dem Lösungsmittel mitgerissen wurde.

Weil die Darstellung des Michaeladduktes 9 später direkt aus dem D-Baustein 15 gelang, wurden keine optisch aktiven Silylenolether (15'b oder 15''b) mehr hergestellt.

2.1.6. Die photochemische Reaktion

Der AD-Baustein 9 besitzt bereits alle C-Atome des Gonangerüstes. Die fehlenden Bindungen zwischen den Atomen C-6 und C-7 sowie C-8 und C-9 sollen nun durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion geschlossen werden, die am Ende einer Reihe von Isomerisierungen steht, die photochemisch induziert worden sind.

Die erste Voraussetzung für einen sauberen Verlauf der photochemischen Schlüsselreaktion ist die regioselektive Anregung des ortho-alkylsubstituierten Arylketons in 9. Um Epimerisierung durch Ring-D-Öffnung zu vermeiden, verwandte man Licht der Wellenlängen >340nm. Die Anregung von ortho-alkylsubstituierten Arylketonen unter Einwirkung von Licht liefert ortho-Chinodimethane. In Bezug auf die enolische CC-Doppelbindung sind zwei Stereoisomere (E und Z) möglich, die auch beide bei Modellsubstanzen beobachtet worden sind [58]. Für die zu betrachtende Diels-Alder-Reaktion ist prinzipiell die Annäherung des Dienophils von der α- oder β-Seite des Diens und in endo- oder exo-Orientierung möglich, weshalb acht mögliche Übergangsstrukturen zur Diskussion stehen [59].

Die Inspektion von Molekülmodellen legt den Schluß nahe, daß das E-Isomere keine Übergangsstruktur eingehen kann, die der Forderung nach einer koplanaren Annäherung von Dien und Dienophil völlig entspricht. Tritt das ortho-

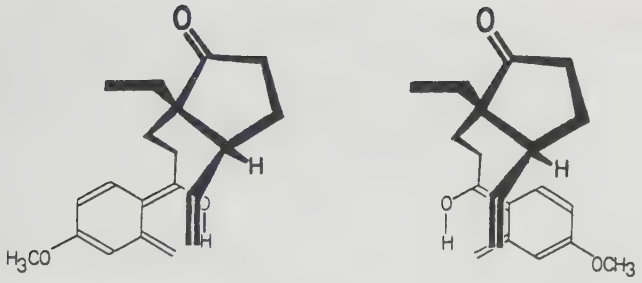
Chinodimethan in der E-Konfiguration auf, so kann es nur wieder zum Abschluß der thermoreversiblen Photoisomerisierung zum Edukt reketonisieren. Gegebenenfalls kann der Reketonisierungsprozeß schneller ablaufen als die Diels-Alder-Reaktion. Wie Uji-Ie [60] und Wirz [61] zeigten, läßt sich jedoch durch Solvatation des enolischen Protons mit Wasserstoffbrücken bildenden Lösungsmitteln wie Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid das Photoenol stabilisieren.

Nach Ausschluß der E-Konfiguration verbleiben noch vier Übergangsstrukturen, die in Korrelation mit den sich ergebenden Produktkonfigurationen des Benzylalkohols in Tab. 2 dargestellt sind.

Orientierung	α	β
endo	8β,9β	8α,9α
exo	8α,9β	8β,9α

Tab. 2. Konfiguration der Cycloaddukte, die aus der jeweils angegebenen Orientierung der Reaktionszentren im zugehörigen Übergangszustand für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von 10 zu erwarten ist.

Nach genauen Molekülbetrachtungen sind hiervon die Konformationen β / exo und α / endo bevorzugt (s. Abb. 5).



β / exo α / endo

Abb. 5. Übergangsstrukturen der beiden bevorzugten Routen für die intramolekulare Cycloaddition von 10. Links: Annäherung des Dienophils an das Dien von der β-Seite und in exo-Orientierung. Rechts: Annäherung des Dienophils an das Dien von der α-Seite und in endo-Orientierung.

Die Bestrahlung erfolgte in einer Lösung von Methylcyclohexan; es ist optisch transparent und siedet hoch (100,9°C). Die Lösung wurde auf 95°C erwärmt. Als Zusätze dienten 2,4,6-Trimethylphenol, um das steroidale Cycloaddukt vor lichtinduzierter Zersetzung zu schützen und Pyridin, um die Lebensdauer des Z-Photoenols zu verlängern.

Die gebildeten Benzylalkohole 8a und 8b wurden nicht isoliert, sondern sogleich zu den Styrolderivaten 6 und 7 dehydratisiert, indem man Oxalsäure in wasserfreiem Benzol auf das rohe Bestrahlungsprodukt einwirken ließ. Die Styrole fielen in einer Ausbeute von 47% bezogen auf 9 an.

Die Zusammensetzung des Gemisches wurde mit HPLC untersucht und ein Verhältnis von 6/7 = 95 : 5 gefunden. Dies entspricht genau der Zusammensetzung, die für die niederen homologen Styrole der Methylreihe [2] gefunden worden ist.

2.1.7. Die weitere Umsetzung zum Norgestrel

Setzt man die Styrole 6 und 7 unverändert in eine Birch-Reduktion ein, so muß mit Ausbeuteverminderung durch Nebenreaktionen nach Art der Acyloinkondensation gerechnet werden [62]. Es empfielt sich daher, durch Reduktion der 17-Carbonylfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid diesen Reaktionsweg auszuschließen.

In den letzten Jahren häufen sich Veröffentlichungen [63], die von der erfolgreichen Verwendung von Ultraschall zur Beschleunigung von Reaktionen berichten, in denen ein Reaktionspartner im Solvens nicht oder schlecht löslich ist. Reaktionen unter Ultraschallkatalyse zeichnen sich allgemein aus durch

- kürzere Reaktionszeiten
- tiefere Reaktionstemperaturen
- geringere Reagenzmengen
- niedrigere Ansprüche an die Lösungsmittelqualität
- höhere Ausbeuten.

Die Reaktionbedingungen [64]-5 min Beschallen bei Raumtemp. in Anwesenheit von 0,75mol Lithiumaluminiumhydrid- und eine Ausbeute von rund 99% sprachen für sich. Das Styrolgemisch (6 und 7) ging bei der Reaktion in ein Gemisch von vier stereoisomeren Alkoholen über, die sich außer durch die Lage der CC-Doppelbindung durch die Stellung der Alkoholfunktion (α oder β) unterschieden. Ihre Separierung war nicht möglich (s. Abschnitt 6.1.6.) und war auch nicht nötig, da alle Isomeren nach der Birch-Reduktion und der Oppenauer-Oxidation dieselbe Verbindung 2a ergaben. Um die Produktpalette der Reduktion zu vereinfachen, reduzierte man die Verbindung rac-6 allein. Man erkannte aber in den Chromatogrammen (HPLC und GC; s. Abschnitt 6.2.5.) nur einen Peak mit einer schwach ausgeprägten Schulter, der sich nicht weiter auftrennen ließ.

Nach dieser Reduktion war die Totalsynthese auf einer Ebene angekommen, die literaturbekannt ist. Das 17β-Isomere von 5 wurde in der älteren Scheringsynthese (s. Abschnitt 3.1.) in Norgestrel umgewandelt [65]. Für die Hydrierung der Styroldoppelbindung ist die Reduktion in flüssigem Ammoniak besonders geeignet, da beide Isomere hier im Gegensatz zur katalytischen Hydrierung dasselbe Produktisomere ergeben. Fügt man einen Alkohol als Protonendonator hinzu, wird anschließend der benzolische Ring A so hydriert, daß ein Dien entsteht, das das α,β-ungesättigte Keton des Norgestrels verkappt enthält und daher

als Schutzgruppe dienen kann, um bei der Einführung der Acetylenseitenkette Nebenreaktionen zu vermeiden. Man wird daher zur Aufoxidation des C-17-Alkohols eine Methode wählen, die den Enolether nicht hydrolysiert.

Die hier besprochene Synthese folgte nun diesem Schema der Scheringsynthese. Man reduzierte zuerst mit Kalium in flüssigem Ammoniak mit Anilinzusatz [66] die CC-Doppelbindung und anschließend während der Zugabe von Ethanol den Benzolring. Der resultierende Methylenolether 3a war nicht sonderlich stabil. Vor allem in Lösungen chlorierter Kohlenwasserstoffe zersetzte er sich schnell, wie man im ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) sehen kann (s. Abschnitt 6.1.7.).

Die Oppenauer-Oxidation wurde mit 2-Butanon und Aluminiumisopropylat in Benzol durchgeführt. Überschüsse des niedrig siedenden Ketons ließen sich schonend im Wasserstrahlvakuum entfernen. Eine aufwendige Wasserdampfdestillation wie bei Verwendung von Cyclohexanon entfiel. Neuere Varianten der Jones-Oxidation garantieren ebenfalls nichtsaure Bedingungen [68] und wurden deswegen hier auch getestet. Da das sowieso schwer lösliche Steroid aber unter diesen Bedingungen im Chromsalzschlamm eingeschlossen wurde und kaum wieder extrahiert werden konnte, zog man die Oppenauer-Oxidation vor.

Im Gegensatz zur Methylreihe (s. Abschnitt 6.4.4.) verlief die Ethinylierung von rac-3a unter Katalyse von Kalium-tert.-butylat in Tetrahydrofuran unvollständig. Daher ethinylierte man in Ethylendiamin mit Lithiumacetylid bei Raumtemp., indem man erst Lithium in dem Amin löste, dann Acetylengas einleitete, eine Lösung des Steroidketons zutropfte und schließlich bis zur Vervollständigung der Reaktion weiter Acetylen einleitete.

Das primäre Ethinylierungsprodukt hielt man für instabil. Man nahm von dem Rohprodukt ein IR-Spektrum auf, wodurch man eine zusätzliche Kontrolle über den erfolgreichen Verlauf der Reaktion hatte und unterwarf das Produkt dann der salzsauren Enoletherspaltung.

Man isolierte das Endprodukt 1a mit einer Teilausbeute von 45% bezogen auf die Hydroxystyrole, was zwischen den Ausbeuten, die im Scheringlabor und von der chinesischen Arbeitsgruppe erreicht worden waren, lag (s. Abschnitt 3.1.).

2.2. Die Partialsynthese von Norethindron

Gleichsam als Fingerübung für die vorher noch nicht durchgeführten Reaktionen vom Bestrahlunsprodukt (6 und 7) zur Zielverbindung 1a wurden die Umsetzungen an den niederen homologen Steroiden der 13-Methylreihe erprobt. (+)-Östron stand in ausreichenden Mengen zur Verfügung und konnte leicht in seinen 3-Methylether umgewandelt werden. Dieser wurde der Birch-Reduktion unterzogen und dann nach Oppenauer oxidiert, so wie es auch für die Ethylreihe (s. Abschnitt 2.1.7.) beschrieben ist. Für die Ethinylierung wählte man Bedingungen, die mehrfach bei anderen Steroiden erprobt waren [69]. In eine Lösung von Kalium-tert.-butylat in Tetrahydrofuran wurde Acetylengas eingeleitet und das entstandene Kaliumacetylid mit dem Steroidketon umgesetzt. Bei den Methylsteroiden konnte man nach angeschlossener salzsaurer Enoletherspaltung in guten Ausbeuten (-)-Norethindron (1b) isolieren.

Bei der Ethylreihe verlief die Ethinylierung nach dieser Methode jedoch nicht vollständig auch nachdem mehr Base zugegeben, die Temperatur erhöht und länger Acetylengas eingeleitet worden war. Dort hatte nur der Einsatz von Lithiumacetylid in Ethylendiamin Erfolg.

Die CD-Spektren von 1b und 2b vervollständigen die Vergleichsreihe zwischen Methyl- und Ethylhomologen. Die Spektren der übrigen Methylverbindungen lagen aus der Östronsynthese vor [70]

2.3. Probleme der Stereoselektivität

Im Gegensatz zur Östronsynthese [70] standen für die Ethylverbindungen keine chiralen Referenzsubstanzen aus Racemattrennungen zur Verfügung. Auf der Stufe des Dreiringes 12b versicherte man sich daher mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Spektren, die in Gegenwart eines chiralen Verschiebungsreagenzes gemessen worden waren, der Enantiomerenreinheit der Verbindung. Spektren des racemischen Gemisches, die unter denselben Bedingungen aufgenommen worden waren, bezeugten die Zuverlässigkeit der Methode.

Für die weiteren Syntheseprodukte bediente man sich der CD-Spektren, da sie über die Struktur am meisten aussagen, zumal da aus der Methylreihe alle notwendigen Vergleichsspektren zur Verfügung standen. Der Cottoneffekt einer Verbindung der Methylreihe war dabei bis auf eine Ausnahme stets größer als der einer Verbindung der Ethylreihe, weil sich statt der Methyl- nun die Ethylgruppe in einem Oktanten [71] befand, dem man das entgegengesetzte Vorzeichen zuschreibt, wie demjenigen, in dem sich der Großteil des Moleküls aufhält (Beispielhaft für alle Verbindungen s. die Abb. 6 für den Fall der AD-Bausteine). Neuere Theorien, die weniger die relative Lage von Atomen im Raum, als vielmehr die Lage und Richtung von Bindungen, insbesondere solcher, die sich einer planaren Zick-Zack-Struktur zuordnen lassen, berücksichtigen [73], schreiben der

Methyl- oder Ethylgruppe in α-Position die gleiche Wirkung zu, wie die einfache Oktantenregel.

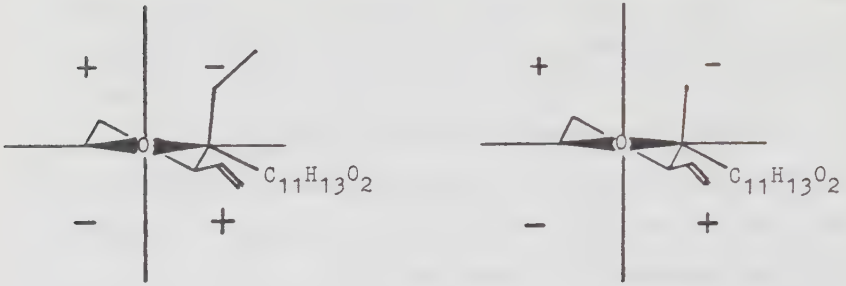


Abb. 6. Ansicht der AD-Bausteine 9 (links) und 25 (rechts) mit Blickrichtung auf die Carbonylgruppe des Fünfringes im Sinne der Oktantenregel.

Dieser Effekt war beim AD-Baustein am dramatischsten. Die einzige Ausnahme stellt die Zielverbindung dar, denn bei Norgestrel (1a) bzw. bei Norethindron (1b) wird der Cotton-effekt durch das Sechsringketon im A-Ring verursacht. Der Ethylgruppe kommt hier nicht der eben beschriebene Einfluß zu, da sie in einer Knotenebene liegt. Die gute Korrelation der CD-Spektren bestätigte die Zuordnung der absoluten Konfiguration analog zu der bekannten in der Methylreihe.

Aus den Experimenten in der Methylreihe wußte man, daß

die Ringerweiterung des Dreiringesters 12b sauber unter Inversion am C-Atom, das die Vinylseitenkette trägt, verläuft.

Auf der Ebene der Michaeladdukte war die C-18-Methylgruppe (im ^{1}H-NMR-Spektrum von rac-25, rac-27, rac-28 und rac-29) ein sicherer Anzeiger für die Substitutionsverhältnisse am Fünfring. Die Ethylgruppe (bei rac-9, rac-16, rac-20 und rac-23) eignete sich hierfür nicht in dem Ausmaß, denn die Ethylmethylprotonen ergaben stets ein Triplett, und die Ethylmethylenprotonen spalteten stark auf, da sie diastereotop sind. Ihre Signale wurden zum Teil von Multipletts anderer Protonen verdeckt. Vergleicht man aber alle ^{1}H-NMR-Spektren der Methyl- und Ethylmichaeladdukte, so erkennt man doch signifikante Ähnlichkeiten, die eine Zuordnung ermöglichen.

Die Michaeladdukte rac-9 und rac-16 konnte man anhand der ^{13}C-NMR-Spektren von den anderen Isomeren unterscheiden (s. Tab. 3). Die Unterscheidung des einen vom anderen gelang bei den optisch aktiven Verbindungen durch die CD-Spektren (s. Abbildungen in Abschnitt 6.1.4.), die hier besonders auffällige Unterschiede aufweisen. Während der trans-AD-Baustein 9 kleine und sowohl positive wie negative Cottoneffekte zeigt, hat der cis-AD-Baustein 16 nur positive, aber sehr große Cottoneffekte. Entsprechendes gilt für 25 und 27. Ein Beweis für die richtige Strukturzuordnung ist letztlich auch die Überführung von 9

Addukt	Anzahl und Multiplizität der Signale			
	s	d	t	q
rac-9	6	5	6	3
rac-16	6	5	6	3
rac-20	5	7	5	3

Tab. 3. Summarische Angabe der Art der Signale in den ^{13}C-NMR-Spektren der Michaeladdukte.

in die bekannten Steroide 1a und 2a. Die Struktur von rac-20 wird schon durch das Herstellungsverfahren (s. Abschnitt 6.2.3.6.) nahegelegt und durch das ^{13}C-NMR-Spektrum bestätigt (s. Tab. 3). Außerdem wurden durch Entkopplungsexperimente im ^{1}H-NMR-Spektrum alle Cyclopentylprotonen zugeordnet, wodurch die Substitutionsverhältnisse am Fünfring ebenfalls bestätigt wurden.

Verbindung rac-23 (s. Abschnitt 6.2.3.2.) unterschied sich von den anderen Michaeladdukten durch ihren hohen Siedepunkt, ihre fast doppelt so große Extinktion im UV-Spektrum, durch ein größeres Integrationsverhältnis von aromatischen zu olefinischen Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum und durch entsprechend abweichende Atomverhältnisse in der Elementaranalyse. Die C-Atome, die durch den A-Baustein in das Molekül eingebracht wurden, sind diastereotop und zeigen im ^{13}C-NMR-Spektrum zum Teil Signalver-

dopplung. Je weiter die Atome vom C-13-Atom entfernt sind, um so geringer wird die diastereotope Aufspaltung. Die C-Atome des Aromaten zeigen gar keine Aufspaltung mehr. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist eher mit dem von rac-9 und rac-16 vergleichbar, als mit dem von rac-20 und ähnelt insbesondere dem des Homologen rac-29. Dies kann als wichtiger Hinweis gewertet werden, daß die beiden Phenylpropylreste am selben C-Atom (C-13) stehen. Nach Entkopplungsexperimenten ist die Konstitution rac-23 jeder anderen isomeren Konstitution vorzuziehen.

Die sterischen Voraussetzungen und Folgerungen der Diels-Alder-Reaktion wurden an anderer Stelle ausführlich behandelt (s. Abschnitt 2.1.6.).

Die Reduktion des Bestrahlungsproduktes mit Lithiumaluminiumhydrid verläuft zwar fast quantitativ, aber nicht selektiv. Das Produkt war ein Gemisch der beiden C-17-Epimeren, falls man von reinem 9(11)-Styrol (wie in der racemischen Reihe rac-6) ausging, bzw. ein Gemisch von vier Stereoisomeren, falls man von einem Gemisch der Styrole 6/7 = 95 : 5 (wie in der natürlichen Reihe) ausging. Chromatographisch ließen sich die Isomeren in keinem Fall trennen, obwohl man Trennbedingungen über einen weiten Polaritätsbereich austestete. Für den Verlauf der Synthese war dies jedoch kein Handicap, da bei der Birch-Reduktion beide Styrole unter den gegebenen Bedingungen zu dem Dienolether der Konstitution 3a reagierten, der nur noch

ein Gemisch der C-17-Epimeren darstellte. Schließlich wurden beide Epimeren durch die Oxidation in ein einziges Keton 2a überführt. Die gute Korrelation mit den Literaturdaten belegte die optische Reinheit der Verbindungen 2a und 1a sowie die racemisierungsfreie Umwandlung während der vorangegangenen Reaktionen.

Wie frühere Untersuchungen zeigten [74], ist die stereoselektive Ethinylierung kein Problem. Das Acetylid greift stets von der weniger gehinderten α-Seite des Steroides an.

Die langwierige Optimierung der verschiedenen Reaktionen führte man mit den racemischen Gemischen durch. Natürliches Norgestrel stellte man nur nach dem dann besten Verfahren her. Aus diesem Grund können einige Verbindungen nur als racemisches Gemisch beschrieben werden. Zur Optimierung der Reaktionen an den Steroiden bediente man sich der aus Östron leicht zugänglichen [62] niederen Homologen. Bis auf die letzte Reaktion (s. Abschnitt 6.2.8.) waren die mit Steroiden der Methylreihe gewonnenen Erfahrungen auf die Ethylreihe übertragbar. Zusammen mit den Zwischenprodukten der Östronsynthese [2] stand fast jeder Verbindung der Ethylreihe eine Referenzverbindung der Methylreihe zur Seite, was die Interpretation der Ergebnisse erleichtert hat.

3. WEITERE TOTALSYNTHESEN VON NORGESTREL

Totalsynthesen von Naturstoffen lassen sich sinnvoll in drei Kategorien einteilen, wenn man den Grad der Stereoselektion als Unterscheidungskriterium wählt.

1. Kategorie: Keine oder nur geringe Stereoselektion bei der Einführung von Chiralitätszentren

2. Kategorie: Hohe Stereoselektion bei der Einführung jedes Chiralitätszentrums, mit Ausnahme des ersten

3. Kategorie: Hohe Stereoselektion bei der Einführung jedes Chiralitätszentrums, ohne Ausnahme

Synthesen der 1. Kategorie sind wegen ihres großen Trennaufwands wirtschaftlich bedeutungslos. Synthesen der 2. Kategorie liefern racemische Gemische mit guter Gesamtausbeute und werden vielfach praktisch genutzt, wenn durch Einsatz des racemischen Gemisches keine Nachteile zu befürchten sind, oder eine Enantiomerentrennung zum Abschluß die gewünschte Zielverbindung liefert.

Synthesen der dritten Kategorie

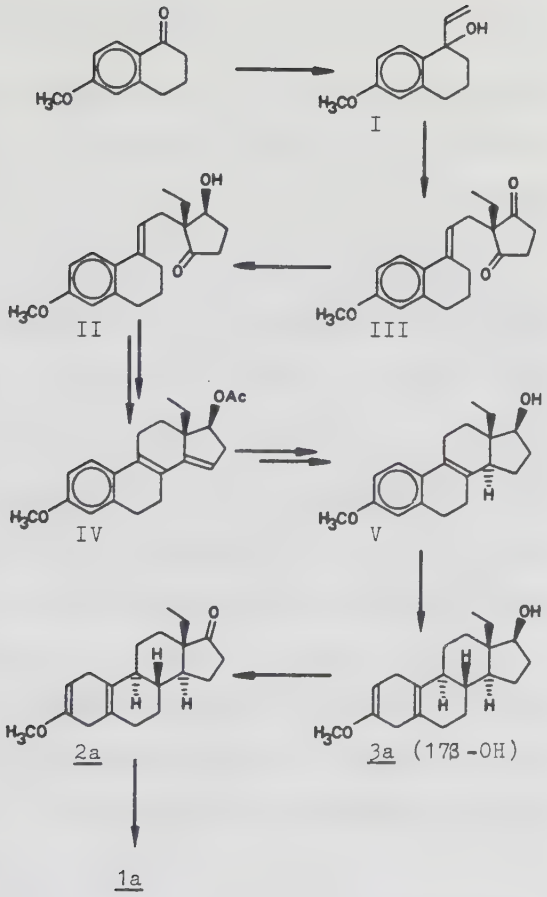
- starten mit optisch aktiven Verbindungen (chiral pool) oder
- bedienen sich mikrobiologischer Schlüsselreaktionen oder

- benutzen optisch aktive Hilfskomponenten zur Übertragung der Chiralität (Asymmetrische Induktion).

Von den bekannten Norgestrelsynthesen werden hier nur diejenigen der dritten Kategorie vorgestellt [75].

3.1. Die Scheringsynthese von 1967

Sie wurde von Chemikern der Schering AG 1967 publiziert [65] und folgt dem Aufbauschema AB + D → ABD → ABCD (s. Schema 5). Da verhältnismäßig große Bausteine eingesetzt wurden, hatte man eine günstige Ausgangsposition, um in wenigen Schritten zum angestrebten Ziel zu gelangen. Aufbauend auf Arbeiten von Torgov und Nazarov [76], die schon 1957 das Vinylcarbinol (I) aus 6-Methoxy-α-tetralon darstellten und Smith [77], der durch basenkatalysierte Kondensation den Ring D anfügte, hatte man bald das prochirale Dion (III) in Händen, das abgesehen von der Seitenkette schon alle C-Atome des Zielsteroides besaß. Die Strategie bestand nun darin, selektiv eine der beiden Carbonylfunktionen zu reduzieren, um die andere von ihrem Konkurrenten bei der Cyclisierung zu befreien. Beide Ketone hätten ja gleich große Chancen zu reagieren, und man wäre sonst beim



Schema 5

racemischen Gemisch des Steroides geendet. Mit der Reduktion durch Mikroorganismen (Saccharomyces uvarum) wurden die ersten asymmetrischen C-Atome eingeführt, und die festgelegte Chiralität pflanzte sich jetzt bis zum Ziel fort. Nach Einführen der Schutzgruppe wurde (II) mit para-Toluol-

sulfonsäure zum Steroid (IV) cyclodehydratisiert. Nach stereo- und regioselektiver katalytischer Hydrierung der D-Ringdoppelbindung (sie garantierte die Transverknüpfung der Ringe C und D) und Entschützen des 17-Alkohols fiel das Steroid (V) an, das in dem Isomerengemisch (4/5 >> 1) der hier vorgestellten Synthese auch enthalten war.
Die richtige Stereochemie an C-8 und C-9 garantierte die Reduktion mit Alkalimetall in flüssigem Ammoniak zuletzt unter Zugabe von Ethanol. Man isolierte Verbindung 3a(17β-OH) mit dem als Methylenolether geschützten Keton. Zum Anfügen der Seitenkette mußte der 17-Alkohol nach Oppenauer aufoxidiert werden. Die Umsetzung von 2a mit Lithiumacetylid in Ethylendiamin und die Abspaltung der Schutzgruppe führte zum Norgestrel (1a).

Die Gesamtausbeute von 6,7% bezogen auf 6-Methoxy-α-tetralon war für eine zehnstufige Synthese beachtlich, wurde aber sogar bei einer Überarbeitung der Synthese durch eine chinesische Arbeitsgruppe [78] noch auf 9,8% gesteigert.

3.2. Die Hoffmann-La Roche-Synthese von 1969

Die zweite Synthese wurde 1969 von Hoffmann-La Roche [79] zum Patent angemeldet. Sie folgte dem Aufbauschema D → CD → BCD → ABCD (s. Schema 6). An einen Ring-D-Baustein wurde ein längerer heterocyclischer Molekülstrang angehängt, den man systematisch zum Steroidgerüst cyclisierte. In der Patentschrift ist jedoch bei keiner der Vorschriften eine Ausbeute angegeben worden. Ferner wurde für die Darstellung des natürlichen Norgestrels auf die Verwendung des (6S)-Tetrahydropyranols (VIII) verwiesen. Sowohl hier wie auch in späteren Mitteilungen [80] fehlte eine Angabe, wie die Verbindung (VIII) optisch aktiv zugänglich ist. Lediglich die Darstellung einer Modellverbindung (VII) aus 5-Oxoheptansäure durch mikrobiologische Reduktion und Cyclisierung zu (VI) und dessen Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid wurde beschrieben [82].

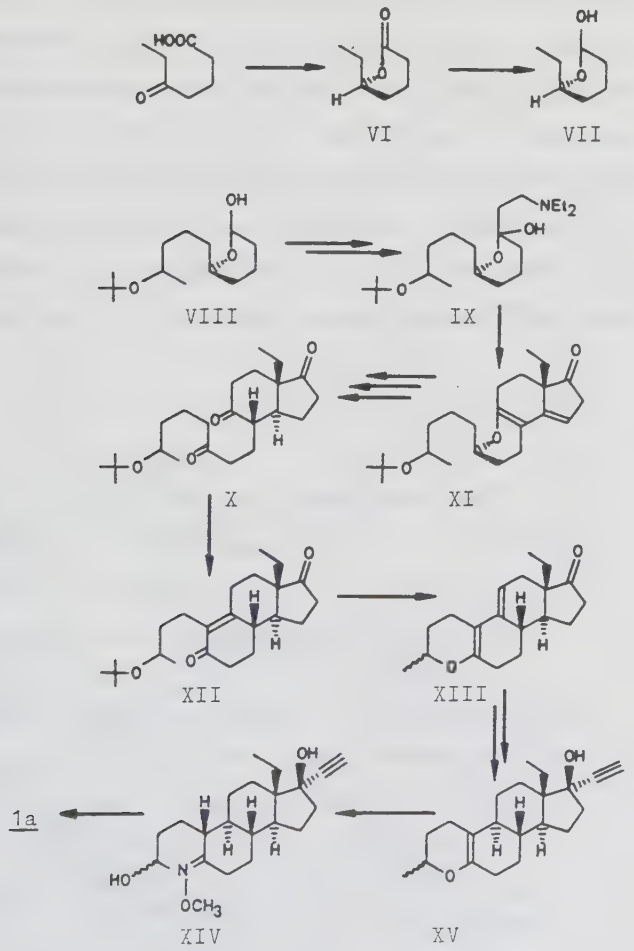
Die folgende Zusammenfassung stützt sich wesentlich auf eine Veröffentlichung [83] aus dem Jahre 1971.

Die Kohlenstoffkette wurde zunächst durch eine Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumchlorid verlängert, um die Mannichbase (IX) durch Oxidation mit Mangandioxid im Beisein von Diethylamin herzustellen. Saure Kondensation mit 2-Ethyl-cyclopentan-1,3-dion und stereoselektive Cyclisierung ergab den CD-Baustein (XI). Um den Ring B

schließen zu können, hydrierte man zunächst katalytisch selektiv von der α-Seite mit Palladium auf Kohle die Fünfringdoppelbindung. Wie bei der Scheringsynthese (s. Abschnitt 3.1.) folgte hieraus die Transverknüpfung der Ringe C und D. Ferner wurde die zweite Doppelbindung sauer hydratisiert und das Molekül nach Jones zum Triketon (X) oxidiert, das durch Behandlung mit Alkali zum BCD-Baustein (XII) cyclisiert wurde. Beim Entfernen der tert.-Butoxygruppe mit para-Toluolsulfonsäure in Benzol erhielt man direkt den Dienolether (XIII). Die richtige Stereochemie an C-9 ergab sich wieder durch katalytische Hydrierung. Daran angeschlossene Ethinylierung mit Lithiumacetylid in flüssigem Ammoniak lieferte das Carbinol (XV). Durch die folgende Reaktionssequenz wurde schließlich der carbocyclische Ring A geschlossen und die Synthese vollendet. (XV) reagierte mit Methoxyaminhydrochlorid in Pyridin zum Oximether (XIV). Durch Oxidation des sekundären Alkohols mit Chromtrioxid in Dimethylformamid und Behandeln des entstandenen Ketons mit 4N Salzsäure cyclisierte der Ring A, wobei zunächst der Oximether hydrolysiert wurde und dann Aldolkondensation folgte.

Aus den eingangs genannten Gründen kann eine Gesamtausbeute bezogen auf einfache Industriechemikalien nicht angegeben werden. Bezogen auf das optisch aktive Tetrahydropyranol (VIII) wurde (-)-Norgestrel (1a) mit einer Ausbeute von 6,9% hergestellt. Die Darstellung der optisch aktiven Modellverbindung (VII) aus 5-Oxoheptansäure gelang

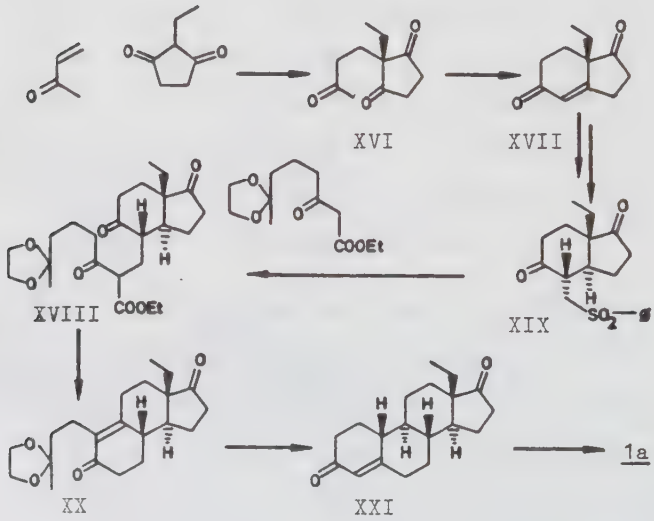
mit 55% [82]. Die Darstellung des racemischen Tetrahydropyranols aus Glutaraldehyd wurde beschrieben [84]. Demnach lag die Gesamtausbeute von rac-1a bei 4,6%.



Schema 6

3.3. Die Scheringsynthese von 1975

Die neuere Totalsynthese von Schering [85] basiert auf dem Diketon (XVII), dessen Darstellung [86] der geradezu klassische Fall einer asymmetrischen Induktion ist. Auch diese Synthese verlief nach dem Prinzip D → CD → BCD → ABCD (s. Schema 7). Sie ist aber mit acht Reaktionsschritten die kürzeste der vorgestellten Synthesen. Methylvinylketon und 2-Ethylcyclopentan-1,3-dion reagierten in wäßriger Suspension glatt zum prochiralen Michaeladdukt (XVI). Die Cyclisierung wurde durch katalytische Mengen (S)-(-)-Prolin extrem selektiv, und man isolierte in hoher chemischer (76%) und optischer Ausbeute (95%) das dehydrati-



Schema 7

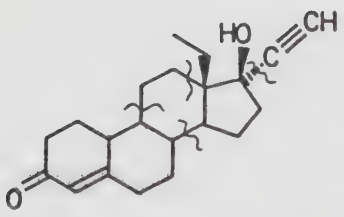
sierte Diketon (XVII). Trotz subtiler Überlegungen und zahlreicher Experimente [87] blieb die Struktur der miteinander rivalisierenden Übergangszustände bis heute im Dunkeln.

Der so leicht zugängliche CD-Baustein (XVII) wurde zunächst regioselektiv durch Umsetzung mit Paraformaldehyd und Benzolsulfinsäure sulfonylmethyliert. Palladium auf Kohle hydrierte das gebildete Sulfon in salzsaurer ethanolischer Lösung zum trans verknüpften Baustein (XIX). Dieser reagierte mit dem Anion des Acetessigesterderivates, das durch Einwirkung von Natriumhydrid generiert worden war, zu Verbindung (XVIII).In methanolischer Natronlauge cyclisierte der Ring B. Saure Verseifung des Esters und Decarboxylierung ergab das des-A-Steroid (XX). Nach Hydrierung und Ketalspaltung wurde daraus durch Cyclisierung des A-Ringes 18-Methyl-19-nor-androst-4-en-3,17-dion (XXI) gebildet. Auf dieser Stufe endete die Kurzmitteilung [88]. Den ausstehenden letzten Schritt, die Ethinylierung, entnahm man einem weiter zurückliegenden Patent [89].

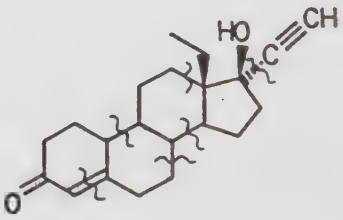
Mit einer Gesamtausbeute von 19,1% bezogen auf 2-Ethylcyclopentan-1,3-dion ist diese Synthese nicht nur die kürzeste, sondern auch die erfolgreichste von den drei vorgestellten.

3.4. Das Dreiringkonzept

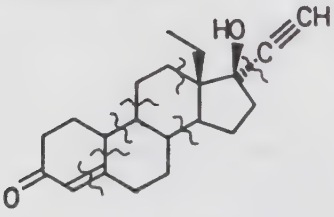
Mit den genannten Gesamtausbeuten der referierten Synthesen in Händen könnte man einen Vergleich zu der hier vorgestellten Synthese ziehen. Das Ergebnis sähe für die vorgestellte Synthese nicht sehr überzeugend aus, wird Norgestrel doch in einer Gesamtausbeute von 1,8% gewonnen. Es wäre aber falsch, das neue Synthesekonzept damit abtun zu wollen. Wie man anhand der Darstellung der „strategischen Bindungen" in Abbildung 7 sieht, wird das Zielmo-



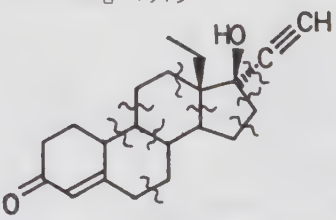
Schering 1967



Schering 1975



Hoffmann-La Roche



Hier vorgestellte Synthese

Abb. 7. Die retrosynthetischen Schnitte am Zielmolekül verdeutlichen die Strategien der vier Synthesen

lekül von den drei Literatursynthesen aus größeren Fragmenten aufgebaut. Insbesondere gehen alle drei von dem Ring-D-Baustein 2-Ethyl-cyclopentan-1,3-dion aus. Bedenkt man, daß diese Verbindung durch mindestens einen weiteren Syntheseschritt in ca. 70% Ausbeute aus Bernsteinsäure und Buttersäurechlorid aufgebaut werden muß [90], so fällt der Vergleich schon günstiger aus.

Der Aufbau des D-Bausteins 15 durch Ringerweiterung aus einem Dreiring mag zunächst als Nachteil erscheinen, aber er vergrößert die Flexibilität der Synthesekonzeption (s. Schema 9). Erweitert man den Dreiring nicht mit Ethylmalonsäuredimethylester, sondern mit Methylmalonsäuredimethylester, gelangt man zu 13-Methylsteroiden wie Östron [2]. Die Variationsmöglichkeiten mit Malonesterderivaten gehen noch weiter. So führte die Ringerweiterung mit einem geeigneten Malonesterderivat letztendlich zu Methyljasmonat [11] (s. Schema 8). Da (-)-Methyljasmonat (30) die umgekehrte absolute Konfiguration wie der Ring-D-Baustein hat, mußte hier als Synthesebaustein

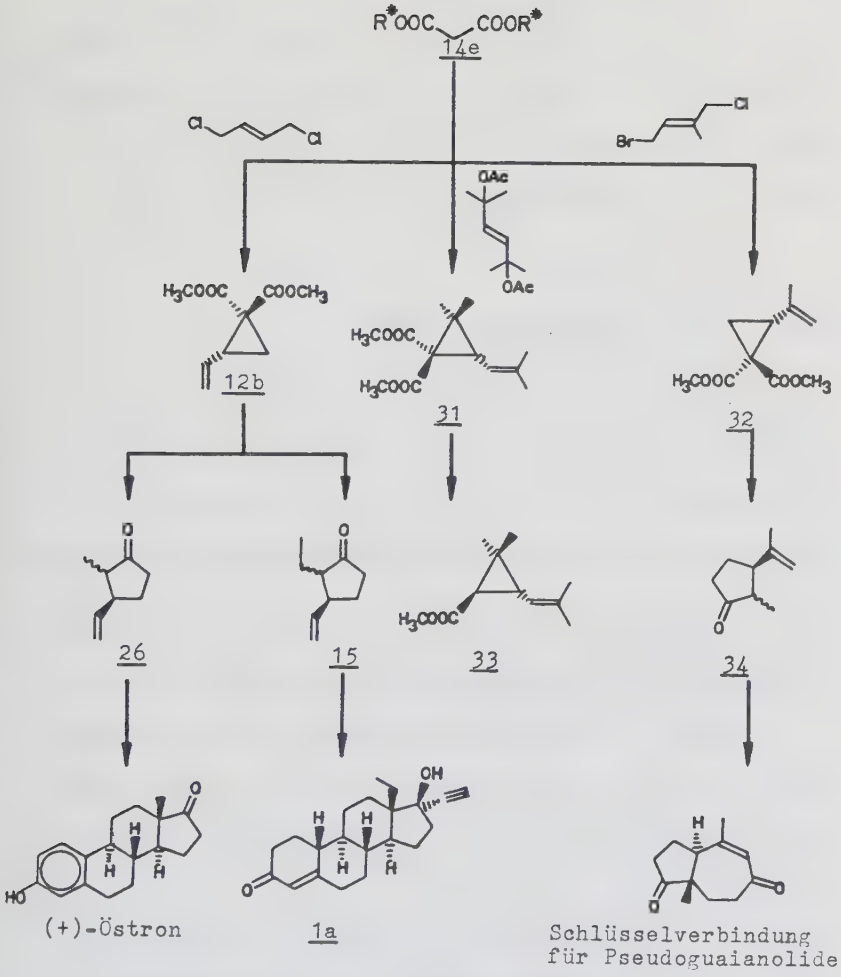
ent-12b 30

Schema 8

ent-12b eingesetzt werden. Dieser ist leicht durch Epimerisierung von 12c in siedendem p-Cymol zu 22(X=21), Abtrennen des zweiten aus dem Gleichgewichtsgemisch und Umestern zum Methylester zugänglich.

Damit ist das Potential des Dreiringkonzeptes noch lange nicht erschöpft. Bietet man dem Malonsäure-di-(8-phenylmenthylester) (14e) statt (E)-1,4-Dichlor-2-buten (13) andere Dihalogene zur Cyclisierung an, so entstehen interessante Synthesebausteine, die den Zugang zu weiteren Naturstoffen öffnen. Umsetzung mit 4-Brom-1-chlor-2-methyl-2-buten formt ein Cyclopropan, das sich nach Ringerweiterung als Ring-A-Baustein für Pseudoguaianolide eignet [91]. Umsetzung mit 2,5-Diacetoxy-2,5-dimethyl-3-hexen würde einen direkten Weg zu Chrysanthemumsäuremethylester (33) bieten [92].

Da man die rivalisierenden Übergangszustände während der asymmetrischen Cyclopropanierung zu beschreiben vermag, kann man auch gezielte Voraussagen bezüglich einer angestrebten Reaktion machen. Die asymmetrische Induktion ist in diesem Fall ein wohlverstandener Teil der Syntheseplanung geworden. Norgestrel ist nach Östron und Methyljasmonat der dritte, aber nicht der letzte Naturstoff, der aus dem chiralen Cyclopropan-Synthesebaustein hervorgegangen ist.



Schema 9 R* = (-)-8-Phenylmenthyl

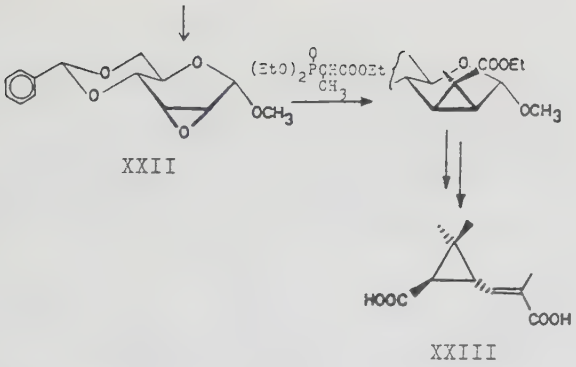
4. WEITERE CHIRALE DREIRINGE

Der chirale Dreiring 12b ist das Fundament der vorgestellten Synthese. Es erscheint daher angebracht, einen kurzen Blick in die Literatur zu werfen, welche Methoden sonst noch bestehen, um Cyclopropane enantiomerenrein darzustellen.

4.1. Eine chiral-pool-Methode

In der Arbeitsgruppe von Fraser-Reid [93] bedient man sich geeigneter Kohlenhydrate, um zu verschiedenen Naturstoffen zu gelangen. So wurde 1979 eine Arbeit veröffentlicht, die die Chiralität eines Glucosederivates ausnutzte, um selektiv einen Dreiring zu erzeugen, der durch zwei verschiedene Abbauverfahren selektiv in jedes Enantiomere der trans-Chrysanthemumdisäure(XXIII) überführt werden konnte (s. Schema 10). Die Schlüsselverbindung war das Epoxid (XXII), das nur von der Oberseite her von dem Phosphonat angegriffen wurde. Jeder andere Reaktionspfad schied aus mechanistischen Gründen aus.

Die Ausbeute der Dreiringbildung ist mit 54% nicht sehr hoch, aber die Umwandlung des α-Methylcarbonesters in die geminale Dimethylgruppierung und die weiteren Schritte bis zur Zielverbindung verlaufen alle mit ausgesprochen hohen Ausbeuten, so daß die Synthese insgesamt attraktiv erscheint.



XXII

XXIII

Schema 10

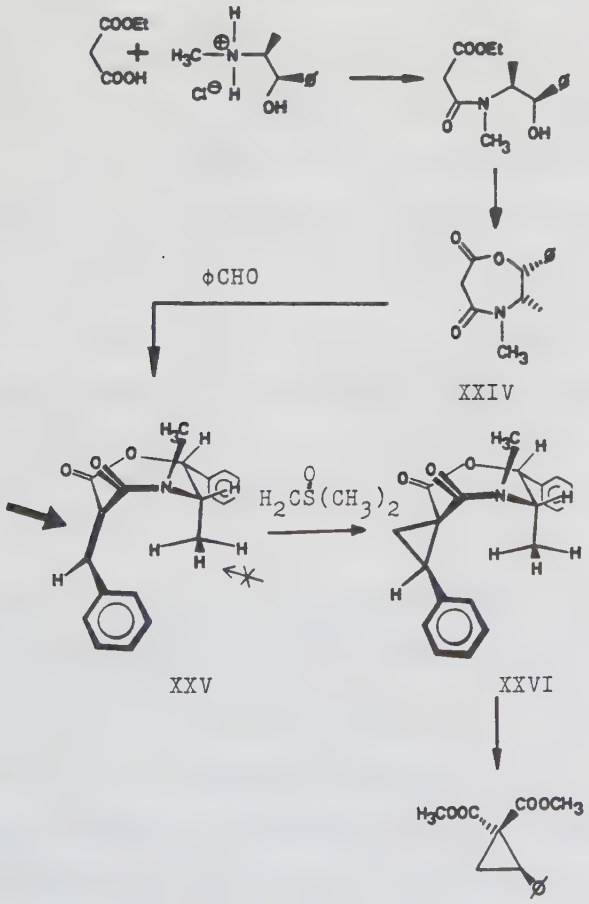
4.2. Cyclopropanierung an einem Oxazepinderivat

Das Oxazepindion (XXIV) ist leicht aus Malonsäurehalbester und (-)-Ephedrinhydrochlorid nach zwei Kupplungsschritten mit dem von Mukaiyama entwickelten 2-Chlor-1-methyl-pyridiniumtosylat [94] zugänglich. Es diente Mukaiyama [95] als Ausgangsbasis für die Synthese des enantiomerenreinen Cyclopropans (XXVII) (s. Schema 11). Kondensation des Oxazepindions (XXIV) mit Benzaldehyd [96] ergab mit hoher Stereoselektivität das E-Isomere. Eine geringe Menge des gleichzeitig gebildeten Z-Isomeren wurde durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Benzol/Hexan entfernt. Die Cyclopropanierung erfolgte nach der Methode von Corey [97]. Betrachtungen am Molekülmodell lassen vermuten, daß dem Dimethylsulfoxoniummethylid der

Angriff von der Unterseite des Moleküls (XXV) von der quasi-axial stehenden Methylgruppe versperrt wird. Zur Interpretation der Reaktion verwandte Mukaiyama [98] eine planare Darstellung des Heterocyclus, aus der der Selektionserfolg (>90% d.e.) nicht so recht plausibel wird. Läßt man zur Entspannung des Cyclus eine gewisse Verdrillung um die Einfachbindungen zwischen den sp^2-hybridisierten C-Atomen zu, so nimmt die Überlappung der p-Orbitale des zentralen olefinischen C-Atoms mit denen jeweils eines Carbonyl-C-Atoms zwar etwas ab, aber die ungünstigen sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Phenyl- und den beiden Methylsubstituenten am Ring nimmt stark ab. Während in Mukaiyamas Abbildung die zentrale Methyl- und die Phenylgruppe nahezu ekliptisch stehen, sind die drei Substituenten in der hier betrachteten Konformation alle gestaffelt und behindern sich minimal. Die in Richtung der Doppelbindung stehende mittlere Methylgruppe schirmt die Unterseite des Olefins ab. Eine Annäherung des Reagenzes jeweils aus der Richtung der Pfeile würde die konkurrierenden diastereomorphen Übergangszustände darstellen. Der stärkere Pfeil symbolisiert den favorisierten Reaktionspfad.

Die Reaktion in Tetrahydrofuran bei Raumtemp. ergab die Spiroverbindung (XXVI), die als Rohprodukt einer Verseifung durch ethanolische Kalilauge und anschließende Veresterung mit Diazomethan unterworfen wurde. Mukaiyama

isolierte schließlich den Cyclopropandicarbonester (XXVII) mit einer chemischen Ausbeute von 63% bezogen auf (XXV). Anhand dieser Verbindung wurde der Enantiomerenüberschuß [13] durch NMR-Analyse in Anwesenheit eines chiralen Verschiebungsreagenzes als >90% bestimmt.



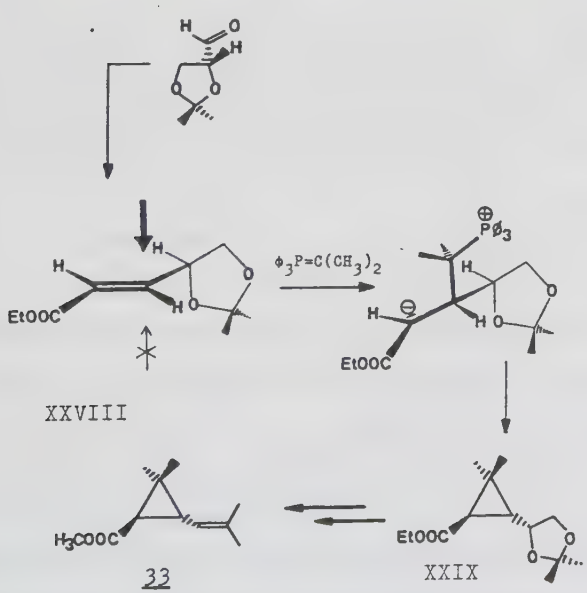
Schema 11

4.3. Cyclopropanierung an einem Acrylesterderivat

Mulzer [99] beschrieb kürzlich eine diastereoselektive Cyclopropanierung eines α,β-ungesättigten Esters mit Isopropylidentriphenylphosphoran. Aus (R)-Glycerinaldehydacetonid war das Acrylesterderivat (XXVIII) durch Wittig-Horner-Reaktion leicht zugänglich. Die Schlüsselverbindung ist in ihrer günstigsten Konformation abgebildet (s. Schema 12). Die Cyclopropanierung soll in zwei jeweils irreversiblen Schritten ablaufen. In einer Art Michaeladdition erfolgt die Reaktion mit dem Phosphoran. Die Selektionierung wird auf die Coulomb-Abstoßung zwischen dem zentralen Isopropyliden-C-Atom und dem nach unten gerichteten Acetonid-O-Atom zurückgeführt. Der Angriff erfolgt daher nicht syn sondern anti zu diesem O-Atom. Das bei der Addition entstehende Zwitterion behält die Konformation bei und cyclisiert unter Eliminierung von Triphenylphosphan.

Die besten Diastereomerenverhältnisse wurden für den Methylester bei tiefen Temperaturen (-78°C) erreicht (86% d.e. bei 60% chemischer Ausbeute). Für den Ethylester lag das Diastereomerenverhältnis noch günstiger (>96% d.e. ohne experimentelle Angaben). Die reine Verbindung (XXIX) war durch Verseifen des Esters, Kristallisieren der Säure, wobei das ölige falsche Diastereomere mit Pentan ausgewaschen werden konnte und Rückveresterung

mit Diazomethan zu gewinnen. Die Verbindung (XXIX) überführte man in (1R,3R)-Crysanthemumsäuremethylester (33). Der Enantiomerenüberschuß [13] wurde durch Reduktion von 33 zum Chrysanthemol auf der Stufe dieses Alkohols bestimmt. Für die vorangegangenen Reaktionen nahm man racemisierungsfreie Umwandlung an.



Schema 12

4.4. Cyclopropanierung an Fumaresterderivaten

In zahlreichen Publikationen [100] zeigte Krief, daß Phosphorane umgesetzt mit α,ß-ungesättigten Aldehyden nicht nur wie zu erwarten an der Carbonylfunktion angreifen, sondern, stellt man zwei Equivalente des Reagenzes zur Verfügung, es auch an die Doppelbindung unter Dreiringbildung anlagert. Bei α,ß-ungesättigten Estern wie Fumarsäurediethylester oder Maleinsäurediethylester ist der zweite Fall die ausschließliche Reaktion. Verwendet man Ester der Fumarsäure mit geeigneten chiralen Alkoholen[101], so sollte man eine Selektionierung erwarten dürfen. Bei der Reaktion von Acrylsäurementholestern mit Diazomethanderivaten waren bereits, wenn auch sehr geringe, Selektionserfolge erzielt worden[102]. Krief setzte verschiedene chirale Fumarester in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran/Hexan = 95 : 5 bei -78°C mit Isopropylidentriphenylphosphoran um, erwärmte 0,5h auf 20°C und konnte dann die Cyclopropane (XXXI und XXXII) isolieren. Die Natur des Lösungsmittels und die Temp. hatten keinen dramatischen Einfluß auf die Selektionierung, wohl aber die Konzentration der Reagenzien. Eine Beschreibung der konkurrierenden diastereomorphen Übergangszustände wurde nicht versucht.

Das Ergebnis ist nicht erklärbar, wenn man eine Konformation (anti/E/anti) zu Grunde legt, die man von der Röntgenstrukturanalyse[103] der Fumarsäure her kennt (s.

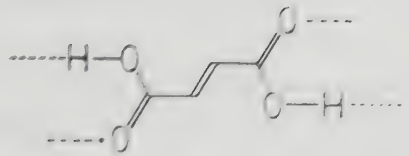
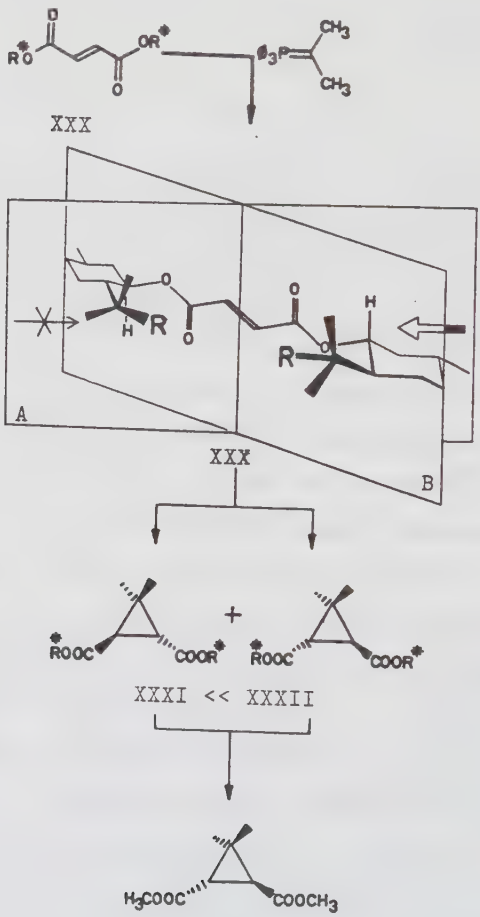


Abb. 2. Konformation der Fumarsäure im Kristallgitter[103]. Die Wasserstoffbrückenbindungen sind gestrichelt angedeutet.

Abb.2). Demzufolge wird dann eine andere Konformation (syn/s/syn) des Fumarsäuregerüstes angenommen (s. Schema 13) und die Folgen und Vorteile für die Konformation des ganzen Übergangszustandes genau diskutiert.

Erinnert man sich an das in Abschnitt 2.1.2. Gesagte, so gibt es eine bevorzugte Konformation eines Esters eines sekundären Alkohols, bei der die Estercarbonylgruppe und das Carbinolwasserstoffatom mehr oder weniger ekliptisch stehen[104]. Ferner bevorzugen diastereotope Ester eine antiperiplanare Anordnung der Bindungen vom α-C-Atom über das Carbonyl-C-Atom und das zweifach coordinierte O-Atom zur alkoholischen C-Atom. Eine Ausnahme davon machen nur die Lactone, die durch die Ringverknüpfung in eine synperiplanare Konformation gezwungen werden. In offenkettigen Fall wie diesen also die erwähnten Bindungen in einer Ebene, diese läßt sich ideal wie z. B. der zweiten Estergruppe fortsetzen, wenn das Fumarsäuregerüst in der syn/s/syn - Konformation vorliegt.

Bei anti/E/anti würde die Zick-Zack-Linie unterbrochen werden. Aufgrund der Orbitalwechselwirkungen wird eine weitgehend planare Anordnung des Fumarsäuregerüstes angenommen (in der Ebene B). Die sterischen Anforderungen



Schema 13

für die Annäherung des sperrigen Isopropylidentriphenylphosphorans an die Doppelbindung sind nicht gering. Der Rahmen, in den die CC-Doppelbindung durch die Alkoholreste eingespannt ist, wird mit der syn/E/syn - Konformation etwas größer und damit die Bindung leichter zugänglich als in der anderen Konformation. Die Alkoholreste stehen so fast eine ganze Bindungslänge weiter von einander entfernt.

Die Isopropyl- (R = H) bzw. Dimethylbenzylseitenketten (R = Phenyl) beider Alkohole im Diester (XXX) müssen daher auf derselben Seite der Molekülebene (Ebene B) stehen. In der Abbildung schirmen sie die linke Seite ab, lassen die rechte aber frei. Das Isopropylidentriphenylphosphoran wird daher bevorzugt entlang der Ebene A von rechts angreifen und das (1S,3S)-konfigurierte Cyclopropan (XXXII) bilden.

Über das Auftreten von cis-konfigurierten Cyclopropanen wurde nichts berichtet. Wie aus einer früheren Arbeit aus dem Jahre 1978 hervorgeht, ergeben Maleinsäureester ebenfalls trans-konfigurierte Produkte. Daraus folgt, daß an dem intermediär gebildeten Betain zwar eine Isomerisierung möglich ist, das Gleichgewicht aber völlig auf der Seite der trans-Produkte liegt.

Wie nicht anders zu erwarten, war die Selektivität beim (-)-8-Phenylmenthylester (R = Phenyl) höher als beim

(-)-Menthylester (R = H), und der enantiomere Fumarsäure-di-{(+)-menthylester} ergab bei selber chemischer Ausbeute exakt eine Umkehr der Diastereomerenverhältnisse. Die genauen Werte entnehme man der Tabelle 4. Einmaliges Umkristallisieren der Dreiringdimethylestergemische aus Ethanol ergab jeweils diastereomerenreines Hauptprodukt mit einer Gesamtausbeute von 50%. Das Diastereomerengemisch konnte auch mit Lithiummethylat epimerisiert und umgeestert werden, so daß man in hoher Ausbeute enantiomerenreinen Dreiringdimethylester (XXXIII) erhielt.
Die chirale Hilfskomponente ließ sich bei dieser Prozedur ganz im Sinne der Anforderungen [15] an eine asymmetrische Synthese leicht in hoher Ausbeute (96%) und unverändert zurückgewinnen. Das Enantiomere von (XXXIII), das aus der Cyclopropanierung von Fumarsäure-di-{(+)-

Fumarester (R*=)	Dreiringdicarbonester		
	Chem. Ausbeute	XXXI / XXXII	d.e.
(-)-Phenylmenthyl	80%	9 / 91	82%
(-)-Menthyl	85%	13 / 87	74%
(+)-Menthyl	85%	87 / 13	74%

Tab. 4. Diastereoselektion und chemische Ausbeuten in Abhängigkeit vom veresterten Alkohol bei der Umsetzung von (XXX) mit dem Phosphoran.

menthylester} stammt, wurde dann in (1R,3R)-Chrysanthemumsäuremethylester (33) überführt.

4.5. Katalytische Cyclopropanierungen

Eine weitere Möglichkeit der asymmetrischen Synthese von Dreiringen, auf die hier aber nicht näher eingegangen werden soll, ist die katalysierte Umsetzung von Diazoderivaten mit Olefinen. Unter Abspaltung von Stickstoff assoziiert ein Diazoalkan an einen Komplex, und der entstandene Karbenkomplex greift dann das Olefin an.

Durch Verwendung sowohl eines chiralen Kupfer-(II)-Komplexes als auch chiraler Diazoalkane (z.B. (-)-Menthyldiazoacetat) und Umsetzung mit 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien gewann Aratani[105] Chrysanthemumsäurederivate in Enantiomerenüberschüssen bis zu 90%. Allerdings beobachtete man unterschiedlich große Mengen der cis-konfigurierten Cyclopropane. Eine genaue Vorstellung über die möglichen Übergangszustände der Reaktion existiert noch nicht.

Nach demselben Verfahren aber mit Cobalt-(II)-Komplexen gelang Nakamura und Otsuka[106] eine Cyclopropansynthese. Die optische Ausbeute betrug bis zu 75%. Auch hier traten Gemische der cis- und trans-Isomeren auf. Die Richtung der Selektion wurde anhand von Modellvorstellungen interpretiert.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die photochemische Norgestrelsynthese folgt dem Aufbauprinzip A + D → AD → ABCD. Die Darstellung des D-Bausteins via asymmetrische Induktion öffnet den Zugang zu dem vielseitig verwendbaren Synthesebaustein 12b.
Ferner wäre der chirale D-Baustein 15 auch für andere Steroidsynthesen, die dem gleichen Aufbauprinzip folgen, aber wärmeinduzierte ortho-Chinodimethane verwenden, von Interesse.
Der A-Baustein ist leicht aus einer Industriechemikalie zugänglich. Hier zeigt sich der Vorteil der konvergenten Syntheseführung: Einer der Synthesestränge konnte von stereochemischen Problemen völlig freigehalten werden.
Die photochemische Isomerisierung der disecosteroidalen Schlüsselverbindung 9, die den Aufbau des Steroidgerüstes einleitet, unterstreicht die Bedeutung dieser Methode für die synthetische organische Chemie.
Die Verwendung von Ultraschall zur Beschleunigung einer Reduktion mit einer komplexen Metallhydridsuspension wird beschrieben. Sämtliche Reaktionen nach der asymmetrischen Induktion verlaufen erwartungsgemäß racemisierungsfrei und führen zum optisch reinen Produkt. Von den sechs Chiralitätszentren C-8, C-9, C-10, C-13, C-14 und C-17 kommen alle mit hoher Stereoselektion zustande. Das bei der Östronsynthese erarbeitete Know-how konnte hier weitgehend benutzt werden.

Die Darstellung von Norethindron (1b) aus Östronmethylether stellt eine Erweiterung der früheren Steroidsynthese dar.

Das Syntheseziel, Norgestrel, ist partialsynthetisch aus Naturstoffen nur schlecht erreichbar. Daher ist die Totalsynthese der einzige gute Zugang. Zu den vorhandenen Industriesynthesen wurde eine weitere hinzugesellt, die mit einer respektablen Gesamtausbeute zum Ziel führt.

Das Verständnis der vorgestellten asymmetrischen Induktion konnte soweit gefestigt und vertieft werden, daß die Reaktion zu einem Teil voraussagbarer Syntheseplanung für weitere Cyclopropan-1,1-dicarbonsäurederivate geworden ist.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.0. Allgemeine experimentelle Bedingungen

- Schmelzpunkte (Schmpp.), unkorrigiert: Heiztischmikroskop nach Kofler.
- Spezifische Drehungen : Perkin-Elmer Polarimeter 141D (c in g/100ml).
- CD-Spektroskopie : Cary-Spektralpolarimeter 61 (c in mg/ml).
- Ultraviolett-Spektroskopie (UV): Cary 15 / Zeiss PMQ II.
- Infrarot-Spektroskopie (IR): Perkin-Elmer 257; die Bandenintensitäten wurden mit s= sehr intensiv, m= mittelmäßig intensiv und w= wenig intensiv angegeben; zur Justierung der Absorptionen diente die Bande bei 1601,4cm^{-1} eines Eichfilms aus Polystyrol; die Angabe der Wellenzahlen wurde auf 5cm^{-1} gerundet.
- Kernresonanz-Spektroskopie (^{1}H- und ^{13}C-NMR): Varian T 60/ Bruker WH 270 mit Aspekt 2000-Computer/ Nicolet WB 300 mit NMC 1280-Computer; sofern nicht anders vermerkt, wurden die Spektren mit dem WH 270 aufgenommen (δ in ppm); Tetramethylsilan als interner Standard (δ = 0,00ppm); die Feinstruktur der Signale wurde mit m= Multiplett, s= Singulett, d= Dublett, t= Triplett, q= Quartett, dd= Doppeldublett usw. beschrieben; die Lage der ^{13}C-NMR-Signale entnahm man den breitbandentkoppelten, die Feinstruktur den off resonance Spektren.
- Schichtchromatographie: analytisch (DC) mit Fertigschichten Silica-Platten Woelm F 254/366, Schichtdicke 0,25mm; präparativ (präp. SC) mit Kieselgel P/UV 254 + 366 von Riedel

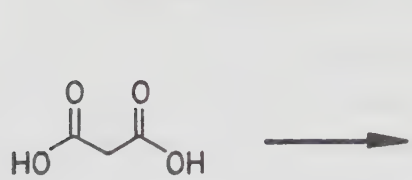
de Haën, Schichtdicke 1mm, 4h bei 140°C aktiviert; das Laufmittel wurde in Klammern angegeben; die Chromatogramme wurden im Fluotestgerät (Quarzlampenges. Hanau) bzw. durch Einwirken von Jod sichtbar gemacht.

- Säulenchromatographie : Kieselgel Silica-Woelm Korngröße 63 - 200um; die Fraktionen wurden durch DC analysiert.
- Flüssigkeitschromatographie unter Druck: analytisch (HPLC) durch Waters 204 mit Zweikanal Potentiometerschreiber BBC Metrawatt Servogor 220; präparativ (präp. HPLC) durch Waters Prep LC System 500; die Angaben in Klammern bedeuten der Reihe nach mobile Phase, evtl. stationäre Phase (sofern nicht angegeben 2 Silica-Kartuschen der Firma Waters), Pumpleistung, evtl. Detektorwellenlänge oder Einspritzmenge.
- Gaschromatographie (GC): Hewlett-Packard 5750; Säulenlänge 2,2m; lichte Weite 2,5mm; 3% XE 60 auf Chromosorb W-AW-DMCS (80 - 100mesh), Glassäule oder 10% Silicone-Gum-Rubber UCCW 982 auf gleichem Trägermaterial, Metallsäule; der Einspritzblock war auf 270°C und der Flammenionisationsdetektor auf 300°C geheizt; die angegebene Temp. bezieht sich auf die Ofenkammer; Stickstoff als Trägergas.
- Elementaranalysen wurden von den Analytischen Laboratorien in Engelskirchen ausgeführt; Toleranz 0,3 %-Einheiten.
- Präparative Bestrahlung : Rayonet-Reaktor der Southern New England Ultraviolet Co.; Lampensatz 350nm.
- Präparative Beschallung : Sonorex RK 100 der Bandelin Elektronik KG.
- Der verwendete Petrolether siedete zwischen 40 und 80°C.
- Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gereinigt und ggf. absolutiert.

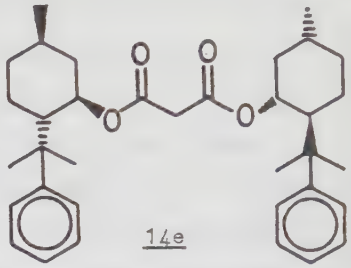
6.1. Darstellung von enantiomerenreinem Norgestrel (1a)

6.1.1. Darstellung von (R)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (12b) - Synthetisches Vorgehen

6.1.1.1. Darstellung von Malonsäure-bis{(1R,2S,5R)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexyl}ester (14e)



14a



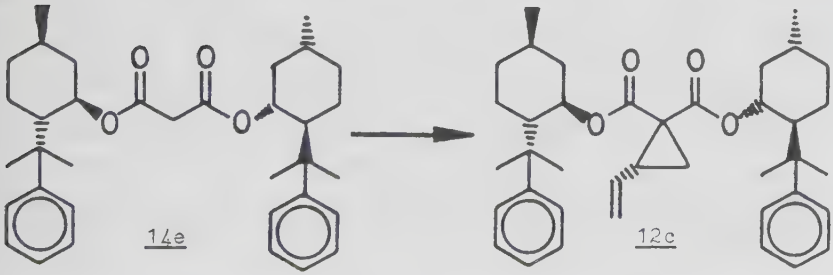
14e

Eine Lösung von 9,74g (93,6mmol) Malonsäure (14a) in 48,38g (208mmol) (1R,2S,5R)-2-(1-Methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexanol (HX; X=21) (s. Abschnitt 6.3.) sättigte man unter Erwärmen auf 100°C mit trockenem Chlorwasserstoff und leitete bei dieser Temperatur während 16h gelegentlich weiteren Chlorwasserstoff ein. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung nahm man in 200ml Ether auf, extrahierte die Etherphase dreimal mit je 50ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhielt man durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 0,2; 0,15l/min; einmaliges Recycling) nach Trocknen i.Vak. bis zur Gewichtskonstanz 41,56g (83%) 14e. -$\{\alpha\}^{20}_{589}$ = +7,8°; $\{\alpha\}^{20}_{365}$ = +69,2° (c = 1,120 in Hexan). - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 243 (200), 247 (268), 253 (340), 258 (425), 264 (320) und 267nm (240). - IR (Film): 3090, 3060 und 3020 (w, C=C-H), 1745 und 1725 (s, Malonester), 1605cm (w, Benzolring). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,86 (d, J = 6,5Hz, 6H, CH_3 in Cyclohexylposition), 0,80 - 1.15 (m, 6H, aliphat. H), 1.20 und 1,28 (s, je 6H, paarweise diastereotope CH_3-Grp. in

Benzylposition), 1,32 - 2.02 (m, 10 H, aliphat. H), 2,23 (s, 2H, Malonestermethylen-H), 4,78 (dt, J_{aa}= 11Hz, J_{ea}= 4Hz, 2H, Carbinolmethin-H), 7,08 - 7,28 (m, 10 H, Phenyl-H).

$C_{35}H_{48}O_4$ (532,8) Ber. C 78,91 H 9,08 Gef. C 79,02 H 8,97

6.1.1.2. Darstellung von (R)-2-Vinyl-1,1-cyclopropandicarbonsäure-bis{(1R,2S,5R)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexyl}ester (12c)



14e 12c

Zu 42,55g (80mmol) 14e (s. Abschnitt 6.1.1.1.), 10,48g (84 mmol) (E)-1,4-Dichlor-2-buten(13)und 1,23g Tricaprylmethylammoniumchlorid (Aliquat 336, Fa. Fluka) in 110ml Hexan gab man unter Eiskühlung 30ml 50proz. Natronlauge und rührte 60h intensiv bei Raumtemperatur. Anschließend gab man 60ml Wasser und 40ml Ether zu, trennte die Phasen, extrahierte die wäßrige Lösung dreimal mit je 70ml Ether, wusch die vereinigten organischen Lösungen mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen der Lösungsmittel i.Vak. erstarrte das zurückgebliebene Öl bei Beseitigung der Lösungsmittelreste i.Vak. zu einem Glas. Präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10 : 0,4; 0,15l/min; zweimal

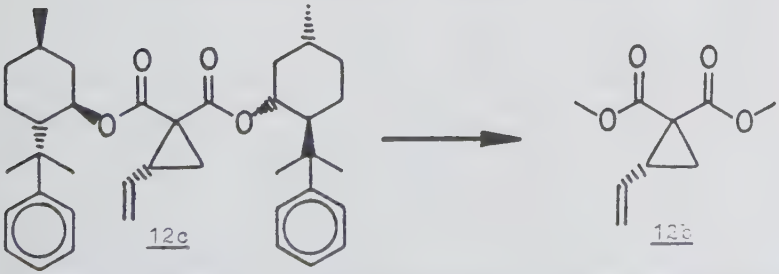
Recycling) ergab 30,14g (64,4%) 12c. - $\{\alpha\}_{589}^{20}$ = +9,8°; $\{\alpha\}_{365}^{20}$ = +55,4° (c = 0,925 in Hexan). - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 254 (180), 258 (210), 264 (160), 268 (130); Schultern bei 248 (140), 244nm (100). - IR (Film): 3090, 3060 und 3020 (m, C=C-H), 1715 (s, Estercarbonyl), 1640 (m, C=C), 1600 und 1585 (m bzw. w, Benzolring), 975 und 910cm^{-1} (m, Vinylgrp.). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,93 und 0,94 (jeweils d, J = 2Hz, 6H, diastereotope CH_3-Grp. in Cyclohexylposition), 1,19, 1,24, 1,29 und 1,30 (jeweils s, 12H, diastereotope CH_3-Grp. in Benzylposition), 0,80 - 2,20 (m, 18H, aliphatische H), 2,50 (dd, J = 7,5Hz, J = 8,2Hz, 1H, 2-H), 4,73 und 4,86 (dt, J = 4,3Hz, J = 6,4Hz, je 1H, diastereotope Carbinolmethin-H), 5,14 (dd, J_{gem}= 1,8Hz, J_{cis}= 9,8Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,28 (dd, J_{trans}= 17,2Hz, J_{gem}= 1,8Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,45 (ddd, J = 8,4Hz, J_{cis}= 9,9Hz, J_{trans}= 17,2Hz, 1H, Vinylmethin-H), 7,10 - 7,30 (m, 10 H, Phenyl-H).
$C_{39}H_{52}O_4$ (584,8) Ber. C 80,10 H 8,96 Gef. C 80,06 H 8,98

Aus mehreren Ansätzen isolierte man nach verlustreicher Trennung durch präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10 : 0,5; 0,11/min aus einer Vorfraktion 24b als zähes Öl. - $\{\alpha\}_{589}^{20}$ = +11,0°; $\{\alpha\}_{365}^{20}$ = +64,6° (c = 0,579 in Hexan). - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 243 (160), 248 (210), 253 (280), 258 (340), 264 (255) und 268 nm (175). - IR (Film): 3090, 3060 und 3020 (w, m bzw. w, C=C-1725 (s, Ester), 1605 (w, Benzolring), 765 und 700cm^{-1} (m und s, Phenylrest). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,65 - 1,56 (m, 12H, Methylen-H im Cyclohexanring), 0,88 (d, J = 2Hz, 6H, CH_3-Grp. in Cyclohexylposition), 1,26 und 1,34 (jeweils s, 6H, CH_3-Grp in Benzylposition), 1,88 - 1,98 (m, 2H, Methin-H an der

Dimethylbenzyl-Verzweigungsstelle; Vereinfachung durch Einstrahlen in das dt bei δ = 4,93), 2,00 - 2,09 (m, 2H, Methin-H an der Methyl-Verzweigungsstelle), 2,56 und 3,00 (jeweils ψd, J_{gem}= 15,2Hz, 4H, Methylen-H im Cyclopentenring), 4,93 (dt, J = 4,4Hz, J = 10,6Hz, 2H, Carbinolmethin-H), 5,54 (breites s, 2H, Vinyl-H), 7,13 - 7,32 (m, 10 H, Phenyl-H).
$C_{39}H_{52}O_4$ (584,8) Ber. C 80,10 H 8,96 Gef. C 80,17 H 9,18

Nach Hydrolyse (16stdg. Rückflußkochen mit Kaliumhydroxid in wäßrigem Ethanol) und Behandeln des sauren Reaktionsprodukts mit überschüssigem Diazomethan erhielt man ein Neutralprodukt und daraus nach präp. SC (Methylenchlorid; 5 Platten) 24a[107]. - Schmp. 58 - 61°C (Sublimation). - IR (KBr): 1720cm^{-1} (s, Ester). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3,00 (s, 4H, Methylen-H), 3,70 (s, OCH_3-Grp.), 5,60 (s, 2H, Vinyl-H).
$C_9H_{12}O_4$ (184,2) Ber. C 58,69 H 6,57 Gef. C 58,59 H 6,48

6.1.1.3. Darstellung von (R)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (12b)



12c 12b

Zu einer Lösung von 13,8g (23,4mmol) 12c (s. Abschnitt 6.1.1.2.) in 130ml Ethanol gab man eine Lösung von 27g (482

mmol) Kaliumhydroxid und eine Spatelspitze Hydrochinon in 35 ml Wasser und kochte 16h in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß. Danach war laut DC (Dichlormethan) kein Edukt mehr vorhanden. Nach weitgehender Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. einer Wasserstrahlpumpe (Badtemperatur 45°C) gab man 40ml Wasser zum Konzentrat und extrahierte zur Rückgewinnung von HX (X= 21) {9,1g ≙ 74,6%, nach Kugelrohrdestillation (Badtemp. 130°C/0,3Torr)} zweimal mit je 100ml Ether. Die wäßrige Phase säuerte man unter Eiskühlung auf pH = 1 an, sättigte mit Natriumchlorid und extrahierte dreimal mit je 130ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem die Lösung auf die Hälfte eingeengt worden war, versetzte man mit einer etherischen Lösung von Diazomethan im Überschuß. Abzug des Lösungsmittels i.Vak. und anschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 80°C/0,4Torr) lieferten 3,21g eines Produkts, das mit Dichlormethan über Kieselgel filtriert wurde. Man isolierte 2,97g (68,9%) 12b; laut HPLC (Isooctan/Essigester = 10 : 1; µ-Porasil; 2ml/min; 254nm und Refrakt.) und ^{1}H-NMR-Spektroskopie ($CDCl_3$) einheitlich. - $[\alpha]_{589}^{20}$ = +56,1° (c = 1,078 in CCl_4). - IR (Film): 3090 (w, C=C-H), 1730 (s, Ester), 1640 (w, C=C), 990 und 920cm^{-1} (w, Vinylgrp.). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,59 (dd, J_{gem}= 4,9Hz, J_{trans}= 9,0Hz, 1H, 3-H), 1,73 (dd, J_{gem}= 4,9Hz, J_{cis}= 7,6Hz, 1H, 3-H), 2,59 (ddd, als 4-Liniensignal, J_{cis}= 7,6Hz, J_{trans}= 9,0Hz, J = 8,5Hz, 1H, 2-H), 3,73 (s, 6H, OCH_3-Grp.), 5,15 (ddd, J_{gem}= 2,8Hz, J_{cis}= 10,1Hz, J_{allyl}= 0,5Hz, 1H, Methylen-

H der Vinylgrp.), 5,31 (dd, J_{trans}= 17,3Hz, J_{gem}= 2,8Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,43 (dddd, als 7-Liniensignal, J_{trans}= 17,3Hz, J_{cis}= 10,1Hz, $J_{1,3}$= 8,5Hz, $J_{1,4}$= 0,2Hz, 1H, Vinylmethin-H). NMR-Spektren, die in Gegenwart von chiralem Verschiebungsreagenz (17,4mg $Eu(TFC)_3$ und 20mg 12b in 0,5ml $CDCl_3$ gelöst) bei + 15°C erhalten worden waren, ließen ent-12b nicht erkennen[108].

$C_9H_{12}O_4$ (184,2) Ber. C 58,69 H 6,57 Gef. C 58,93 H 6,42

6.1.2. Darstellung eines Gemisches von (R/S)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (12b/ent-12b = 97,5 : 2,5) - Analytisches Vorgehen

Zu 8,0g (15mmol) 14e (s. Abschnitt 6.1.1.1.), 2,5g (20mmol) 13 und 0,3g Tricaprylmethylammoniumchlorid (Aliquat 336, Fa. Fluka) in 75 ml n-Hexan gab man unter Eiskühlung 10ml 50proz. wäßrige Natronlauge und rührte 16h intensiv bei Raumtemp. Anschließend fügte man 30ml Wasser zu, trennte die Phasen, extrahierte die wäßrige Lösung dreimal mit insgesamt 200ml Ether, wusch die vereinigten organischen Phasen dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. beseitigte man überschüssige Eduktkomponenten durch präp. HPLC-Grobtrennung (Petrolether/Ether = 10 : 0,5; 0,1l/min; einmaliges Recycling). Das Verhältnis von 12c/22(X=21)im grobgereinigten Produkt wurde durch HPLC (Cyclohexan/Butylacetat = 10 : 0,12;

Nucleosil 10µm, Macherey & Nagel; 1ml/min; 254nm) bestimmt. Die Kontrolle auf lineare Abhängigkeit der Peakflächen von der Konzentration der beiden Diastereomeren nahm man mit einer Eichlösung vor, welche 12c und 22(X=21)im Verhältnis von 5:1 enthielt. Die Auswertung geschah durch Ausschneiden und Auswiegen der entsprechenden Peakflächen: 12c/22(X=21)= 98:2. Eine Lösung von 3,0g (5mmol) 12c/22(X=21) = 98:2 in 100ml Ethanol gab man mit einer Lösung von 5,7g (102mmol) Kaliumhydroxid in 10ml Wasser zusammen, fügte eine Spatelspitze Hydrochinon zu und kochte 16h in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß. Danach war laut DC (Dichlormethan) kein Edukt mehr vorhanden. Nach weitgehendem Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. versetzte man das Konzentrat mit 20ml Wasser und extrahierte zur Rückgewinnung von HX (X = 21) zweimal mit je 150ml Ether. Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung auf pH = 1 angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit je 150ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wusch man zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Nachdem auf die Hälfte eingeengt worden war, versetzte man mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung. Eindampfen im Rotationsverdampfer und anschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 70° C/0,1Torr) lieferten 670mg (71%) eines Produktes, das durch präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10 : 2; 0,1l/min; einmaliges Recycling) aufgetrennt wurde. Man erhielt 476mg laut HPLC (Isooctan/Essigester = 10 : 2; µ-Porasil; 2ml/min; 254nm und Refraktometer) einheitliches Produkt. Die IR (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denjenigen einer authenti-

schen Probe von 12b[109] überein. - $\{\alpha\}_{589}^{20}$ = +52,5° (c = 0,900 in CCl_4). Auf einen Mittelwert (55,2°) einer authentischen Probe von 12b bezogen entspricht dieser Wert einer optischen Reinheit[13] von 95%. - Zur Ermittlung des Enantiomerenüberschusses[13] von 12b über ent-12b wurde eine $CDCl_3$-Lösung bei -10°C NMR-spektroskopisch vermessen, die 25proz. an 12b/ent-12b >>1 und 49proz. an $Eu(TFC)_3$ war. Die Auflösung wurde durch Lorentz/Gauß-Transformation[110] verbessert. Man erhielt für die ausgeschnittenen und ausgewogenen Peakflächen der Methylprotonen ein Verhältnis von 12b/ent-12b = 97,5 : 2,5 (Enantiomerenüberschuß: 95%).

$C_9H_{12}O_4$ (184,2) Ber. C 58,69 H 6,57 Gef. C 58,60 H 6,45

Um sicherzustellen, daß die kleinere der beiden Peakflächen wirklich vom Diastereomeren 22(X=21) verursacht wird, unterwarf man 12c/22(X=21) = 98:2 einer verlustreichen, mehrfachen HPLC-Trennung (Petrolether/Ether = 10 : 0,4; 0,15 l/min; zweimaliges Recycling). Diejenige Fraktion, die kein 12c enthielt und zur Hälfte aus 22(X=21) bestand[111], wurde hydrolysiert (s.o.) und lieferte nach präp. HPLC (Petrolether /Ether = 10 : 2; 0,11/min) des mit überschüssigem Diazomethan in etherischer Lösung behandelten Hydrolysats reines ent-12b. - $\{\alpha\}_{589}^{25}$ = -55,5° (c = 0,887 in CCl_4); Lit.[112]: -54,7°; Lit.[11]: $\{\alpha\}_{589}^{25}$ = -54,9°. - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) waren mit denjenigen einer authantischen Probe von ent-12b[11] identisch. Im ^{1}H-NMR-Spektrum einer $CDCl_3$-Lösung, die 29proz. an ent-12b und 39proz. an $Eu(TFC)_3$ war, ließ sich 12b nicht erkennen.

$C_9H_{12}O_4$ (184,2) Ber. C 58,69 H 6,57 Gef. C 58,54 H 6,45

6.1.3. Darstellung von (2Ξ,3S)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (15)

12b 15

In eine Natriummethylatlösung, die man aus 1,63g (71mmol) Natrium und 100ml wasserfreiem Methanol bereitet hatte, tropfte man unter einer Stickstoffatmosphäre bei ca. 60°C eine Lösung von 11,38g (71mmol) Ethylmalonsäuredimethylester (14d) (s. Abschnitt 6.2.1.2.) in 50ml Methanol und rührte die entstandene Lösung 15min. Dann wurde eine Lösung von 12,74g(69,2 mmol) 12b (s. Absohnitt 6.1.1.3.) in 50ml Methanol zugefügt und unter Steigerung der Badtemperatur bis auf 110°C das Lösungsmittel abdestilliert. Den Rückstand erhitzte man weitere 3h auf diese Temperatur, wobei man die Apparatur zur Vertreibung letzter Methanolreste gelegentlich mit Stickstoff durchspülte. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde mit 100ml Ether und 100ml 10proz. Schwefelsäure versetzt. Die abgetrennte wäßrige Phase extrahierte man dreimal mit je 50ml Ether und wusch die vereinigten Etherlösungen dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. aus der mit Magnesiumsulfat getrockneten Lösung und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 120°C/0,05Torr verblieben 17,09g Rohprodukt der Verbindung 11. - Das IR-Spektrum (Film) war mit demjenigen von rac-11 (s. Abschnitt 6.2.1.4.) identisch.

Zu einer Lösung von 16,98g Rohprodukt 11 in 25ml Methanol wurden 9,6g (240mmol) Natriumhydroxid in 230ml Wasser gelöst gegeben und zunächst 12h bei Raumtemp. anschließend 12h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen im Eisbad neutralisierte man mit konz. Salzsäure gegen Bromthymolblau und gab dann portionsweise während 2h 74g Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat zu. Nach Erwärmung auf Raumtemp. wurde die wäßrige Phase fünfmal mit je 80ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wusch man mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 100°C/12Torr) erhielt man 4,15g eines Rohproduktes, das durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/250g Kieselgel) gereinigt und abermalige Kugelrohrdestillation (Bedingung s.o.) von Lösungsmittelresten befreit wurde. Man erhielt 4,03g (43,7% bezogen auf 12b) 15; laut GC(3% XE 60; 80°C) ein Gemisch der trans/cis-Isomeren im Verhältnis von 94 : 6. - $[\alpha]_{589}^{20}$ = +130,9° (c = 0,654 in CH_2Cl_2). - IR (Film): 3080 (w, C=C-H), 1740 (s, Fünfringketon), 1640 (w, C=C), 995 und 915 cm^{-1} (m, Vinylgrp.). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,92 (t, J = 7,5Hz, 3H, Methyl-H), 1,57 - 2,58 (m, 8H, Methin- und Methylen-H), 5,06 (d mit Feinstruktur, J_{cis}= 10,2Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,13 (d mit Feinstruktur, J_{trans}= 17,1Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,62 - 5,75 (m, 0,1H, Vinylmethin-H des cis-Isomeren), 5,80 (ddd, J_{trans}= 17,1Hz, J_{cis}= 10,2Hz, J_{vic}= 7,8Hz, 0,9H, Vinylmethin-H des trans-Isomeren).
$C_9H_{14}O$ (138,21) Ber. C 78,21 H 10,21 Gef. C 78,10 H 10,16

Zur Feststellung der spektroskopischen Eigenschaften von (2S,3S)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (trans-15) trennte man dieses aus dem Diastereomerengemisch (700mg) durch präp. HPLC (Hexan/Ether = 10 : 1; 0,1l/min; dreimaliges Recycling) heraus. Neben mehreren Mischfraktionen unterschiedlicher Zusammensetzung erhielt man 420mg sauberes trans-15. - $[\alpha]_{589}^{20}$= +156,3° (c = 0,650 in CH_2Cl_2). - CD (c=0,104 in Dioxan): $\Theta(\lambda$ +10202 (297), +10228 (306), +5975 (317nm, Schulter). - Das IR (Film)-Spektrum war mit dem des Isomerengemisches identis - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,92 (t, J = 7,5Hz, 3H, Methylgrp.), 1,56 - 1,70 (m, 3H, Ethylmethylen-H und 4-H), 1,80 - 1,88 (m, 1H, 2-H), 2,03 - 2,18 (m, 2H, 4-H und 5-H), 2,32 - 2,47 (m, 1H, 5-H), 2,48 - 2,55 (m, 1H, 3-H), 5,06 (d mit Feinstruktur, J_{cis}= 10,2Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,13 (d mit Feinstruktur, J_{trans}= 17,1Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,80 (ddd, J_{trans}= 17,1Hz, J_{cis}= 10,2Hz, J_{vic}= 7,8Hz, 1H, Vinylmethin-H)[113].

$C_9H_{14}O$ (138,21) Ber. C 78,21 H 10,21 Gef. C 78,28 H 10,09

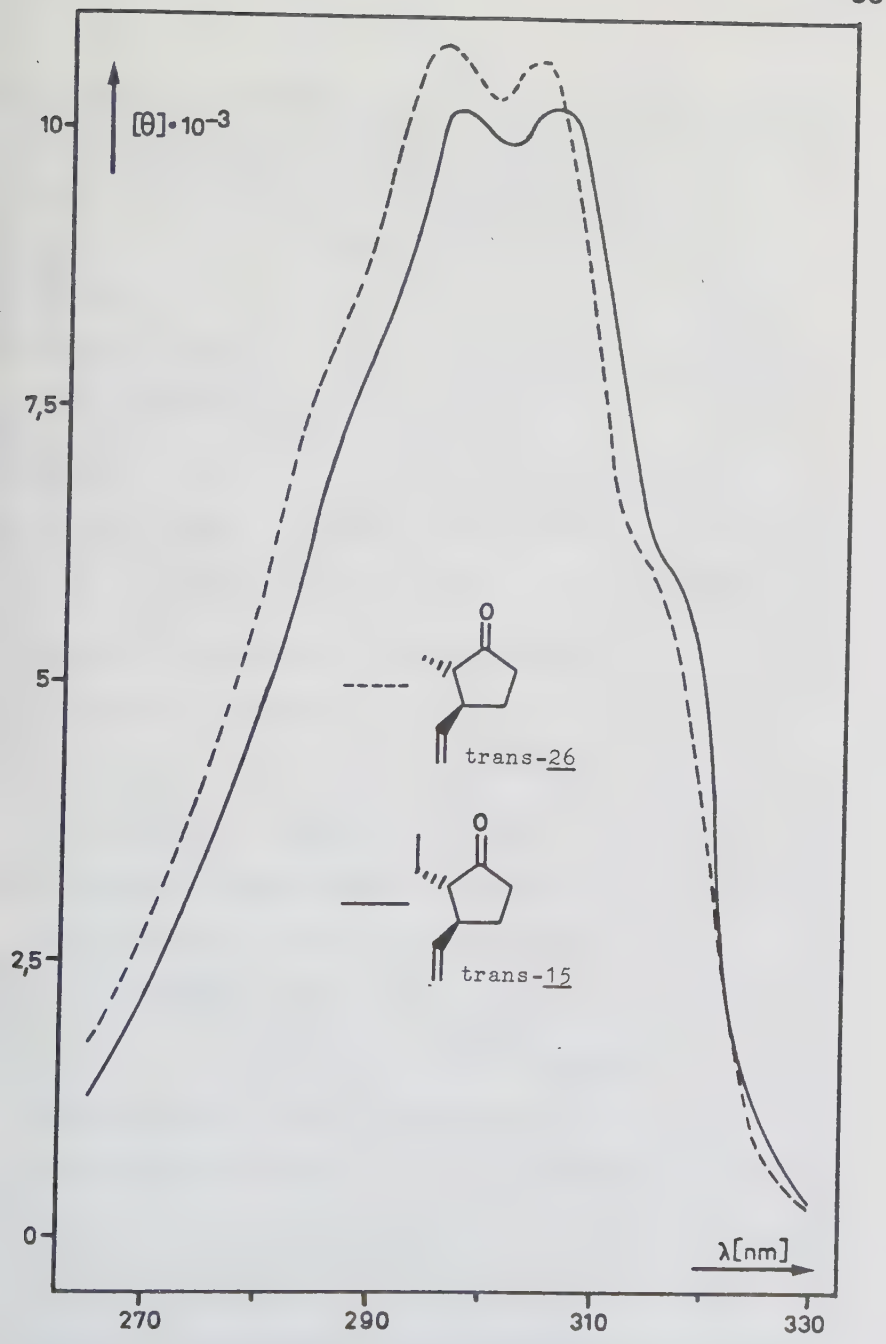
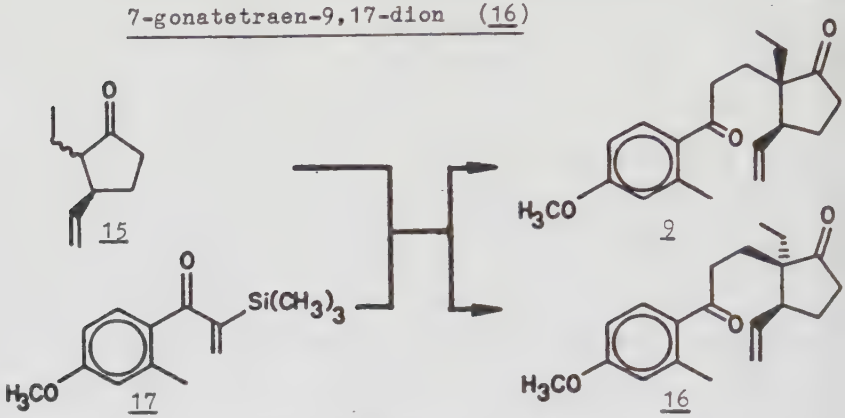


Abb. 9. CD-Spektren von trans-26 und trans-15

6.1.4. Darstellung von (13S,14S)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (9) und (13R,14S)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(1 7-gonatetraen-9,17-dion (16)



Unter einer Stickstoffatmosphäre löste man 0,9g (6,51mmol) 15 (s. Abschnitt 6.1.3.) in 18ml wasserfreiem Dimethoxyethan, gab 0,28g (9,12mmol) einer 80proz. Suspension von Natriumhydrid in Weißöl zu und erhitzte 3,5h am Rückfluß. Dann kühlte man auf -60°C ab und tropfte 1,62g (6,51mmol) 2-Trimethylsilyl-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-propen-1-on (17)[22] in 18ml wasserfreiem Ether gelöst langsam zu. Man ließ bis auf -20°C erwärmen und hielt 30 Minuten diese Temp. Laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 2) waren jetzt keine Edukte mehr vorhanden. Um die Trimethylsilylgruppe abzuspalten, wurde der Ansatz vorsichtig in 20ml eiskalte 10proz. Schwefelsäure gegossen und zur besseren Phasenvermischung 10ml Methanol zugesetzt. Man rührte 24h, bis laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 2) die Desilylierung vollständig war. Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen mit gesät-

tigter wäßriger Natriumchloridlösung dreimal gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhielt man 2,24g Rohprodukt, das laut GC (3% XE 60, 250°C) ein Gemisch aus 9 / 16 = 80 : 20 (das Isomere 20 ist hier nicht zu erkennen), aber laut HPLC (i-Oktan/Essigester = 10 : 1; Nukleosil 50-10 von Machery und Nagel; 2ml/min; 254nm) ein Gemisch der drei Isomeren 9 : 16 : 20 = 4,2 : 1 : 0,15[114] war.

Man isolierte durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 2; 0,1l/min; einmal Recycling) und nach Kugelrohrdestillation (Badtemp. 240°C/0,05Torr) wodurch Lösungsmittelreste entfernt worden waren, 1,06g (51,8%) 9. - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= -11,4°, $\{\alpha\}_{365}^{20}$= -72,6° (c= 1,056 in $CHCl_3$). - CD (c= 0,284 in Dioxan): $\Theta(\lambda)$ = -244 (294), +1029 (312), +399 (322), -753 (335nm). - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (16240), 218 (15230); Schulter bei 224nm (11980). - IR (Film) : 3070 (w, C=C-H), 1730 (s, Fünfringketon), 1675 (s, Arylketon), 1605, 1570 und 1500cm^{-1} (s, s bzw. m, Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,83 (t, J = 7,5Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,40 (dq als Sextett sichtbar, J_{gem}= 14,5Hz, J_{vic}= 7,5Hz, 1H, Ethylmethylen-H), 1,55 (dq als Sextett sichtbar, J_{gem}= 14,5Hz, J_{vic}= 7,5Hz, 1H, Ethylmethylen-H), 1,75 - 2,46 (m, 6H, Methin- und Methylen-H), 2,53 (s, 3H, Methylgrp. am Aromat), 2,69 - 2,90 (m, 3H, Methylen-H), 3,84 (s, 3H, Methylgrp. an O), 5,11 - 5,19 (m, 2H, Vinylmethylen-H), 5,82 - 5,96 (m, 1H, Vinylmethin-H), 6,74 - 6,78 (m, 2H, arom. H), 7,70 - 7,74 (m, 1H, arom. H)[115].

$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,18 H 8,17

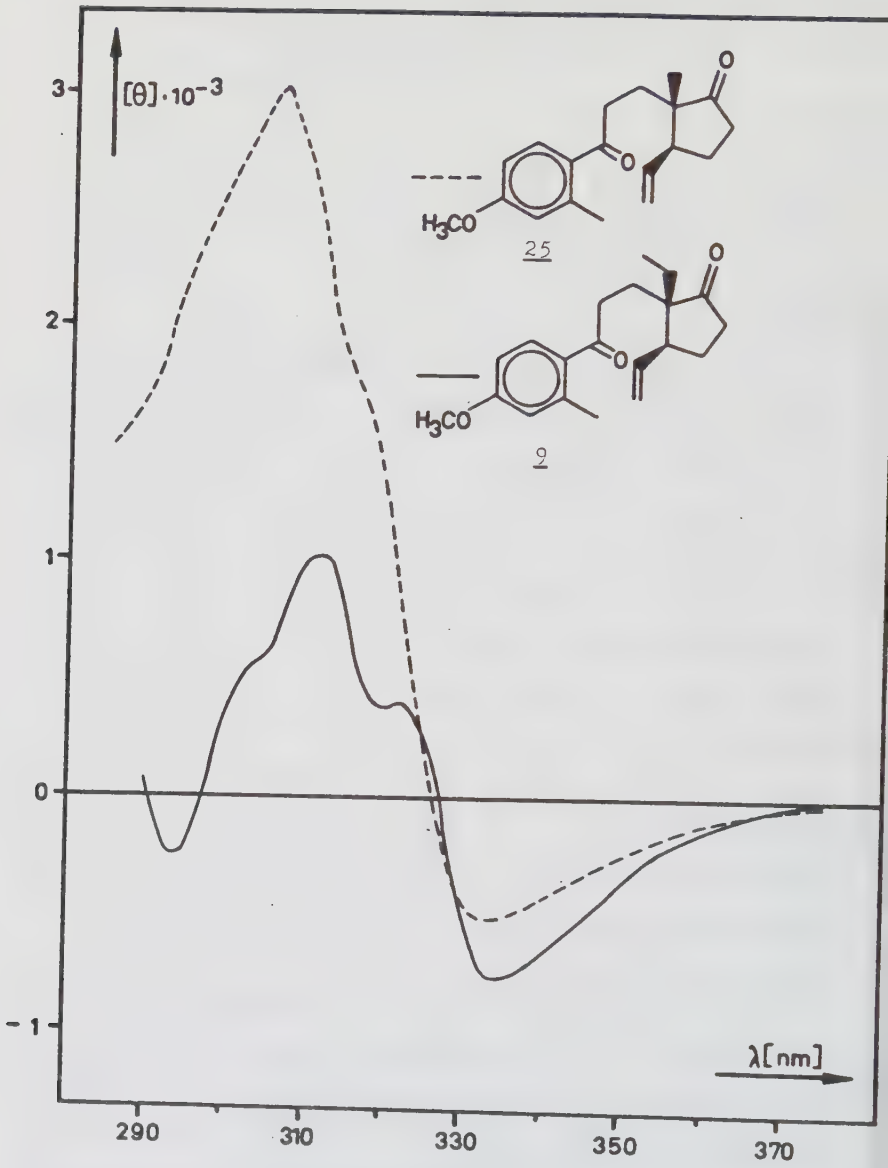


Abb. 10. CD-Spektren von 25 und 9

Aus den Fraktionen der anderen Isomeren isolierte man nach einer weiteren Trennung mit präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 1; 0,1l/min; einmal Recycling) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 240°C/0,1Torr) 0,18g (8,8%) 16. - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +86,0° (c= 0,523 in $CHCl_3$). - CD (c= 0,089 in Dioxan): $\Theta(\lambda)$ = +12910 (300), +12810 (308), +7880 (320nm; Schulter). - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (16490), 219 (15800); Schulter bei 225nm (12190). - IR (Film) : 3070 (w, C=C-H), 1730 (s, Fünfringketon), 1675 (s, Arylketon), 1605, 1570 und 1500cm^{-1} (s, s bzw. m, Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,82 (t, J = 7,4Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,41 (dq als Sextett sichtbar, J_{gem}=14,1Hz, J_{vic}= 7,4Hz, 1H, Ethylmethylen-H), 1,59 - 1,69 (m, 1H, Methylen-H), 1,76 (dq als Sextett sichtbar, J_{gem}= 14,1Hz, J_{vic}= 7,4Hz, 1H, Ethylmethylen-H), 1,86 - 2,20 (m, 4H, Methin- und Methylen-H), 2,38 - 2,49 (m, 1H, Methylen-H), 2,50 (s, 3H, Methylgrp. am Aromat), 2,78 - 2,90 (m, 3H, α-Carbonyl-H), 3,83 (s, 3H, Methylgrp. an O), 5,14 - 5,21 (m, 2H, Vinylmethylen-H), 5,87 - 6,00 (m, 1H, Vinylmethin-H), 6,71 - 6,78 (m, 2H, arom. H), 7,69 - 7,74 (m, 1H, arom. H)[116].

$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,27 H 8,24

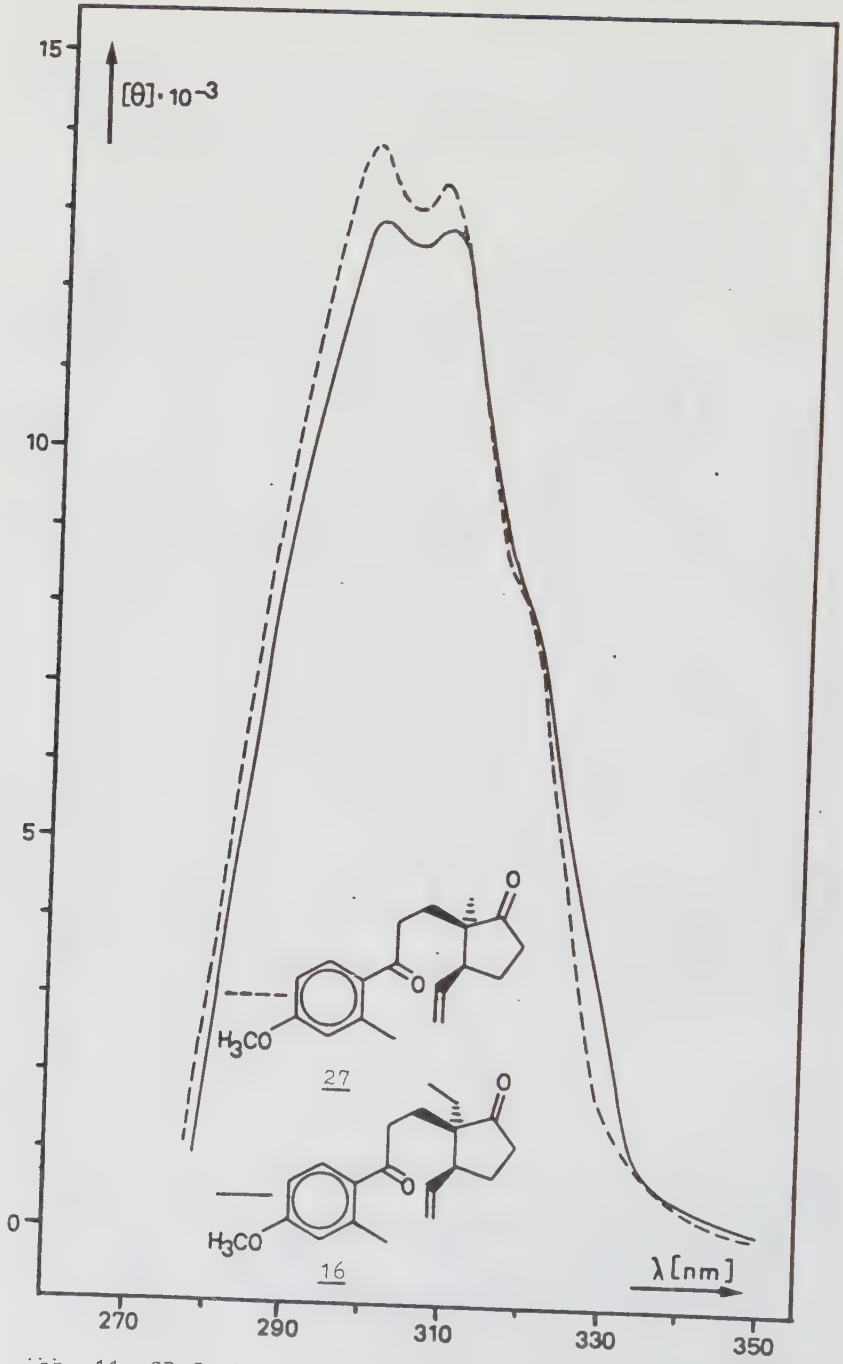
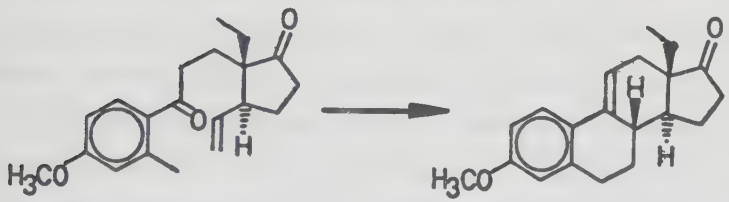


Abb. 11. CD-Spektren von 27 und 16

6.1.5. Darstellung von (+)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),9(11)-gonatetraen-17-on (6)



9 6

Eine Lösung von 1,0g (3,18mmol) 9 (s. Abschnitt 6.1.4.), 3,7g (27,2mmol) zweimal sublimiertem Mesitol und 24ml (300 mmol) mit Molekularsieb getrocknetem Pyridin in 500ml wasserfreiem Methylcyclohexan bestrahlte man in einem Rayonet-Reactor (3500-Å-Lampensatz). Das Bestrahlungsgefäß, ein geschlossenes zylindrisches Duranglasrohr mit zwei oben angesetzten Schliffen, wurde durch einen innenliegenden Heizzylinder mit Wasser als Temperierflüssigkeit auf 98°C gehalten. Es wurde von einem Filtermantel mit 1cm Schichtdicke umgeben, der mit einer 0,01proz. wäßrigen Lösung von 2,7-Dimethyl-3,6-diaza-1,6-cycloheptadien gefüllt war (lichtdurchlässig >340nm). Die Lösung wurde durchmischt, indem man einen schwachen Stickstoffstrom durch eine Glasfritte im Boden des Bestrahlungsgefäßes einleitete. Der Reaktionsfortschritt wurde durch GC (3% XE 60, 260°C) festgestellt. Man beendete die Bestrahlung bei einem Edukt/Produkt-Verhältnis = 1 : 10 (9h).

Das Lösungsmittel wurde i.Vak. einer Wasserstrahlpumpe abgezogen, der Rückstand bei 50°C/0,01Torr vom Pyridin befreit und in 210ml wasserfreiem Benzol aufgenommen. Nach Zugabe von 1,6g (17,8mmol) Oxalsäure erhitzte man unter Rückfluß (40 min), bis die Kontrolle durch DC (Petrolether/Essigester = 10 : 2) vollständige Dehydratisierung anzeigte. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde die Oxalsäure abfiltriert und das Benzol abgezogen. Den Rückstand reinigte man durch präp. HPLC (Benzol/Essigester = 10 : 0,15; 0,1l/min) und erhielt 0,45g (47,3%) eines Gemisches aus 6 und 7 im Verhältnis 95 : 5 (laut HPLC : Hexan/Ether = 10 : 2; µ-Porasil; 1ml/min; 254 und 280nm[114]) - Schmp. 131 - 134°C (Benzol/Essigester = 10 : 1). - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +216,5° (c= 0,512 in Dioxan). - IR (KBr) : 3060 und 3035 (jeweils w, C=C-H), 1730 (s, Fünfringketon), 1625 (m, C=C), 1605, 1570 und 1495 (s, m bzw. s, Aromat), 810 cm^{-1} (s, zwei benachbarte H im Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,82 und 0,85 (jeweils t, J = 7,5Hz, 3H, Ethylmethyl-H beider Isomeren), 1,39 - 1,58 (m, 3H, Ethylmethylen-H und 15-H), 1,73 - 1,78 (m, 2H), 2,12 - 2,49 (m, 7H) und 2,87 - 2,93 (m, 2H, jeweils Methin- und Methylen-H), 3,79 und 3,80 (jeweils s, 3H, Methylgrp. an O), 6,08 - 6,12 (m, 1H, 11-H), 6,61 (d, J_{meta}= 2,6Hz, 1H, 4-H), 6,73 (dd, J_{ortho}= 8,8Hz, J_{meta}= 2,6Hz, 1H, 2-H), 7,53 (d, J_{ortho}= 8,8Hz, 1H, 1-H).

Zur Feststellung der spektroskopischen Eigenschaften von 6 wurde aus einer Probe des Isomerengemisches mit präp.

HPLC (Petrolether/Ether = 10 : 2; 0,11/min; dreimal Recycling) reines 6 isoliert. - Schmp. 135 - 137° (Methanol/Essigester = 1:1). - $\{\alpha\}_{589}^{20}$ = +247,7° (c= 0,516 in Dioxan). - CD (c= 0,055 in Dioxan): $\theta(\lambda)$ = 17880 (299nm). - UV (Methanol): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 297 (3260), 263 (19950), 214nm (18990). - IR (KBr) : 3060 und 3030 (jeweils w, C=C-H), 1730 (s, Fünfringketon), 1625 (m, C=C), 1605, 1570 und 1495 (s, m bzw. s, Aromat), 810cm^{-1} (s, zwei benachbarte H im Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,82 (t, J = 7,5Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,39 - 1,58 (m, 3H, Ethylmethylen-H und 15-H), 1,73 - 1,78 (m, 2H), 2,12 - 2,49 (m, 7H) und 2,87 - 2,93 (m, 2H, jeweils Methin- und Methylen-H), 3,79 (s, 3H, Methylgrp. an O), 6,08 - 6,12 (m, 1H, 11-H), 6,61 (d, J_{meta}= 2,6Hz, 1H, 4-H), 6,73 (dd, J_{ortho}= 8,8Hz, J_{meta}= 2,6Hz, 1H, 2-H), 7,53 (d, J_{ortho}= 8,8Hz, 1H, 1-H).

$C_{20}H_{24}O_2$ (296,41) Ber. C 81,04 H 8,16 Gef. C 80,84 H 8,04

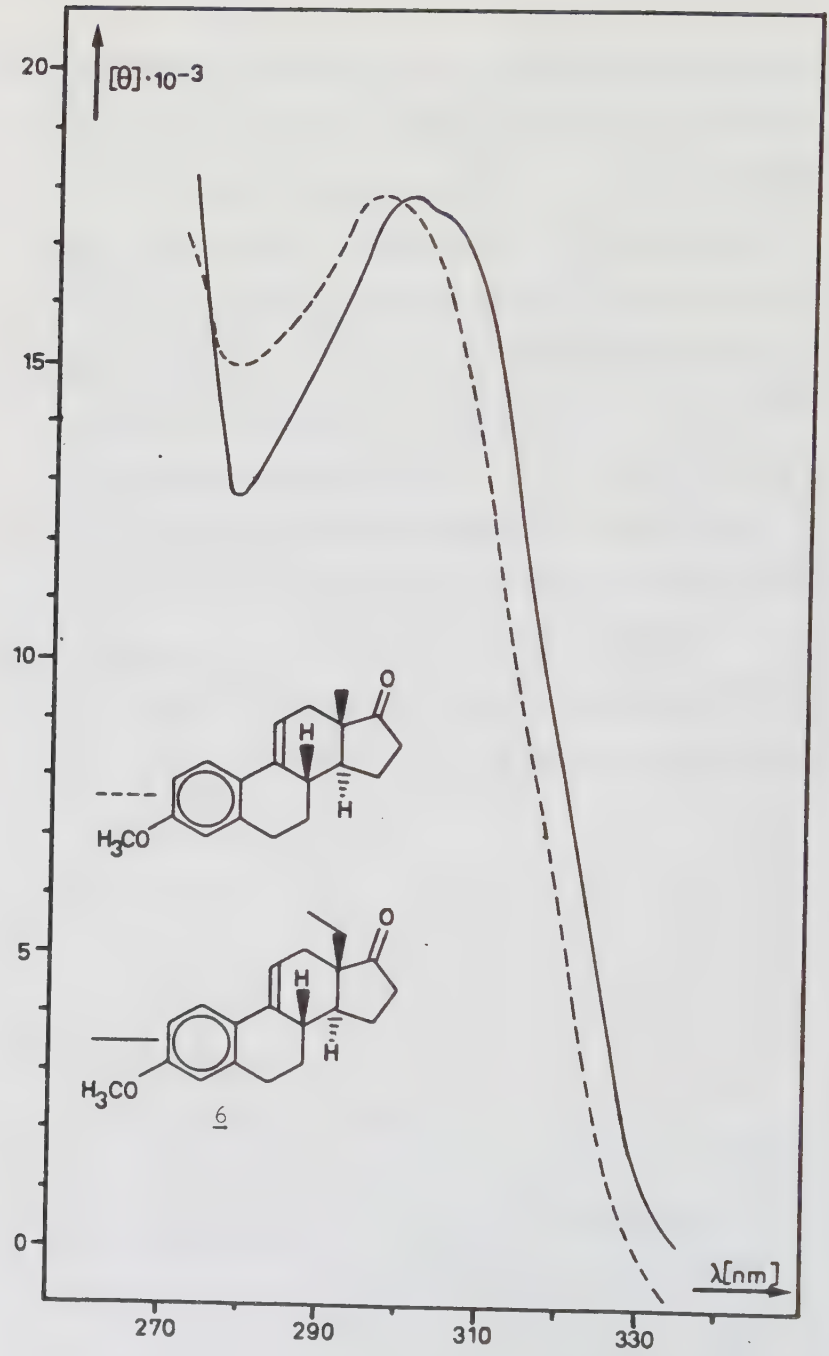
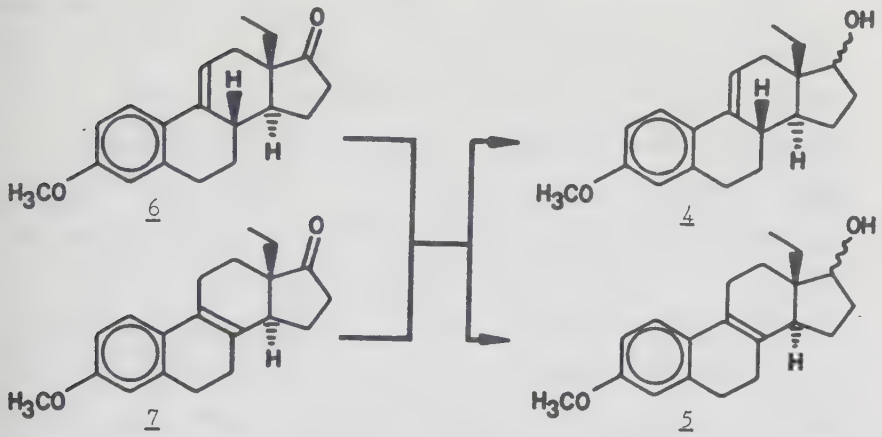


Abb. 12. CD-Spektren von 9(11)-Dehydroöstronmethylether und 6

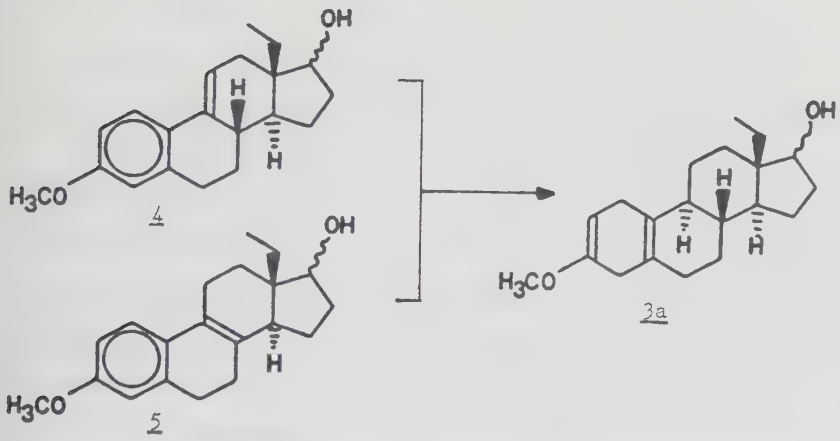
6.1.6. Darstellung von (+)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),9(11)-gonatetraen-17-ol (4) und (+)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),8-gonatetraen-17-ol (5)



Man löste 0,98g (3,31mmol) eines 95:5 Gemisches von 6 und 7 (s. Abschnitt 6.1.5.) in 150ml wasserfreiem Ether, gab 94mg (2,48mmol) Lithiumaluminiumhydrid zu und beschallte die Suspension bei Raumtemp. im Ultraschallbad (35kHz), bis die Umsetzung laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 3) vollständig war (5 min). Dann kühlte man im Eisbad und tropfte zu der gerührten Reaktionsmischung langsam ca. 5ml Wasser, bis sich der entstandene feinkörnige Niederschlag absetzte. Die etherische Lösung wurde abdekantiert, die zurückgebliebene Ausfällung noch dreimal mit Ether behandelt und die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man zog den Ether i.Vak. ab und erhielt 0,97g (98,3%) eines Gemisches von 4 und 5[117], das für die weitere Umsetzung sauber genug war (laut DC s.o. einheitlich).

Zur Bestimmung der spektroskopischen Daten wurde eine Probe aus Methanol/Essigester = 1:1 umkristallisiert.
- Schmp. 62 - 66°C. - $[\alpha]_{589}^{20}$ = +106,0° (c= 0,510 in Dioxan). UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 263 (15950), 214 (16780); Schulter bei 296nm (2860). - IR (KBr) : 3410 (m, Alkohol), 3020 (w, C=C-H 1630 (w, Styrol), 1600, 1570 und 1495cm^{-1} (m, w bzw. m, Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,24 - 2,22 (m, 12H, aliphat. H und OH), 2,56 - 2,97 (m, 3H, aliphat. H), 3,79 (s, 3H, Methylgrp. an O), 3,86 - 3,95 (m, 1H, 17-H), 6,08 - 6,12 (m, 1H, 11-H), 6,59 (d, J_{meta}= 3,2Hz, 1H, 4-H), 6,71 (dd, J_{ortho}= 8,4Hz, J_{meta}= 3,2Hz, 1H, 2-H), 7,51 (d, J_{ortho}= 8,4Hz, 1H, 1-H). $C_{20}H_{22}O_2$ (298,43) Ber. C 80,50 H 8,78 Gef.C 80,64 H 8,81

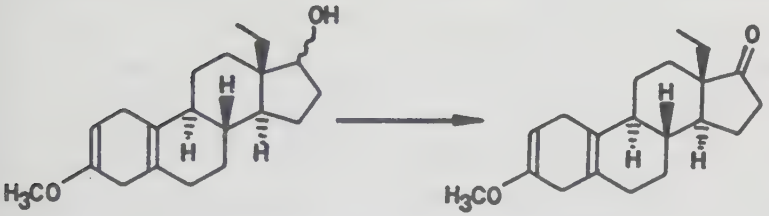
6.1.7. Darstellung von (+)-13-Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17-ol (3a)[118]



Man tropfte eine Lösung von 0,93g (3,12mmol) eines Gemisches aus 4 und 5 (s. Abschnitt 6.1.6.) in 10ml wasserfreiem Tetrahydrofuran in eine zuvor hergestellte Mischung aus 150ml flüssigem Ammoniak (-35°C) und 1,86ml (20,4mmol) frisch destilliertem Anilin, in der man 0,61g (15,6mmol) Kalium gelöst hatte. Nach 1h gab man 0,32g (46,7mmol) Lithium in kleinen Stücken zu und tropfte anschließend während 1h 4,31ml (73,9mmol) wasserfreies Ethanol in die Mischung. Kurze Zeit danach entfärbte sich die Lösung. Darauf wurde der Ammoniak durch Unterstellen eines warmen Wasserbades verdampft, der Rückstand mit 26,8ml 10proz. Essigsäure versetzt und viermal mit je 50ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wusch man dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat.

Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. verblieb ein Rückstand, der durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 2; 0,11/min) gereinigt wurde. Man erhielt 0,74g (78,4%) sauberes 3a. - Schmp. 152 - 155°C. Zur Bestimmung der spektroskopischen Daten kristallisierte man aus Hexan/Ethanol = 5:1 um. Die Umkristallisation war sehr verlustreich, da sich der Enolether leicht zersetzt[119]. Im DC (Petrolether/Essigester = 10 : 3) der Mutterlauge erkannte man mehrere Substanzflecken, die im DC des reinen Chromatographieproduktes nicht zu beobachten waren. - Schmp. 152 - 155°C; Lit.[120]: 159 - 161°C (Petrolether); Lit.[78] : 160 - 161°C (Methanol). - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +92,9° (c= 0,504 in Dioxan); Lit.[78] : $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +96° (c= 0,55 in Dioxan); Lit.[65] : $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +99° (c= 1 in $CHCl_3$). - IR (KBr) : 3300 (s, Alkohol), 3040 (w, C=C-H), 1695 (m, Enolether), 1670cm^{-1} (m, C=C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,98 (t, J = 7,6Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 0,90 - 2,95 (m, 22H, Methin- und Methylen-H, sowie OH), 3,55 (s, 3H, Methylgrp. an O), 3,70 - 3,82 (m, 1H, 17-H), 4,62 - 4,66 (m, 1H, 2-H).

6.1.8. Darstellung von (+)-13-Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17-on (2a)[65]



3a 2a

Unter einer Stickstoffatmosphäre löste man 0,36g (1,19 mmol) 3a (s. Abschnitt 6.1.7.), 0,10g (0,49mmol) Aluminiumisopropylat und 0,66ml (7,37mmol) mit Molekularsieb getrocknetes 2-Butanon in 10ml wasserfreiem Benzol und erhitzte unter Rückfluß, bis die Reaktionskontrolle mit DC (Petrolether/Essigester = 10 : 2) die fast vollständige Umsetzung anzeigte (nach 12h). Nach dem Abkühlen versetzte man mit 4ml 5proz. wäßriger Natronlauge, die eine katalytische Menge Di-tert.-butyl-p-kresol enthielt und rührte die Phasen 5 min lang. Man trennte die wäßrige Phase ab, extrahierte sie dreimal mit Benzol, wusch die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel und überschüssiges 2-Butanon zog man i.Vak. ab, reinigte den Rückstand (0,33g) durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester = 10 : 2; 30g Kieselgel) und erhielt 0,30g (83,9%) 2a.
- Schmp. 170 - 172°; Lit.[78] : 182 - 185°C; Lit.[65] : 189 -

192°C. - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +152,1° (c= 0,394 in $CHCl_3$); Lit.[65] : $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +153° (c= 1 in $CHCl_3$).

Zur Bestimmung der spektroskopischen Daten kristallisierte man aus Methanol um und erhielt 0,26g (72,4%).

- Schmp. 181 - 184°C; Lit.[78] : 189 - 191°C (Methanol); Lit.[65] : 184 - 185°C (Methanol). - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +156,2° (c= 0,505 in $CHCl_3$); Lit.[78] : $\{\alpha\}_{589}^{18}$= +159,5° (c= 0,45 in $CHCl_3$); Lit.[65] : $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +158° (c= 1 in $CHCl_3$). - CD (c= 0,198 in Dioxan): $\Theta(\lambda)$ = +9211 (304nm). - IR (KBr) : 3040 (w, C=C-H), 1740 (s, Fünfringketon), 1695 (m, Enolether), 1670cm^{-1} (m, C=C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,78 (t, J = 7,6Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,08 - 2,17 (m, 16H) und 2,38 - 2,97 (m, 5H, jeweils Methin- und Methylen-H), 3,56 (s, 3H, Methylgrp. an O), 4,62 - 4,67 (m, 1H, 2-H).

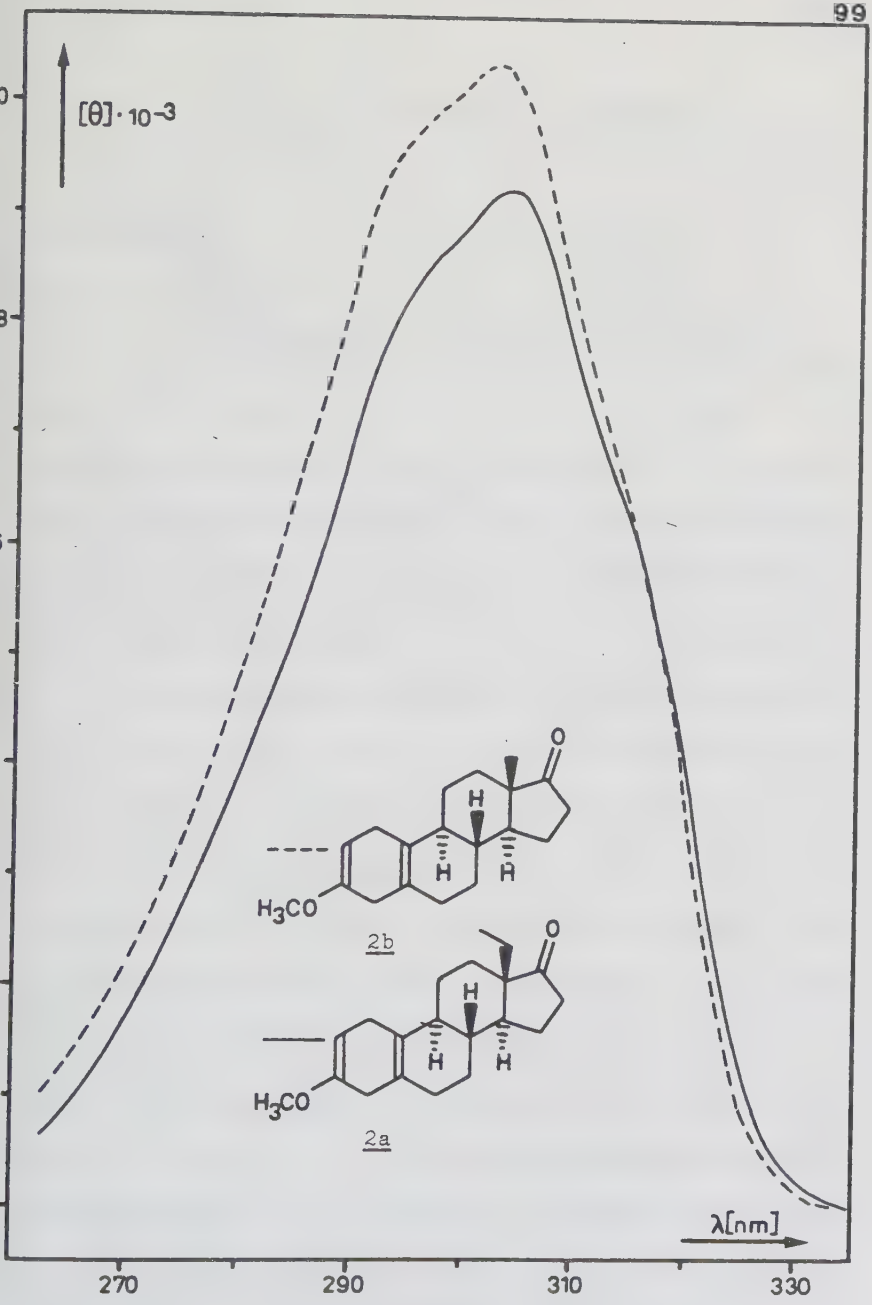
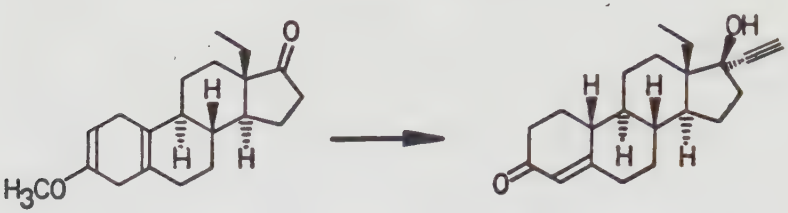


Abb. 13. CD-Spektren von 2b und 2a

6.1.9. Darstellung von (-)-Norgestrel (1a)[65]



2a 1a

In 10ml frisch über Natriumsuspension destilliertem Ethylendiamin löste man unter einer Stickstoffatmosphäre 0,14g (20,2 mmol) Lithium, das in kleine Stücke geschnitten war. Nach ca. 15 min bei Raumtemp. kühlte man die Lösung mit Eiswasser und leitete 1h lang Acetylen ein, das nach Durchleiten durch Aktivkohle und Kaliumhydroxidplätzchen getrocknet war.
Dann tropfte man 0,28g (0,93mmol) 2a (s. Abschnitt 6.1.8.), das in 15ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst worden war, zu und leitete wieder Acetylen ein, bis laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 3) die Umsetzung vollständig war (2,5h). Unter Eiskühlung und intensivem Rühren gab man zweimal nacheinander erst 3,5ml 20proz. Schwefelsäure, dann 7ml Wasser zu. Man extrahierte viermal mit je 40ml Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Lösungen einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat.
Das nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Rohprodukt (0,36g) wurde in 20ml Methanol aufgenommen, mit 3,45ml 6proz. Salzsäure versetzt und auf 60 - 70°C erhitzt,

bis das DC (Petrolether/Essigester = 10 : 3) eine vollständige Spaltung des Enolethers erkennen ließ (3h). Man versetzte mit 80ml Wasser und extrahierte das ausgefallene Rohprodukt fünfmal mit je 40ml Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete mit Magnesiumsulfat und erhielt nach dem Eindampfen ein Rohprodukt , das durch Säulenchromatographie (Benzol/Essigester = 10 : 2; 50g Kieselgel) gereinigt wurde. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 0,20g (68,8%) 1a.

- Schmp. 235 - 237°C (Chromatographieprodukt); Lit.[65] : 229 - 231°C (Rohprodukt); Lit.[78] : 226 - 228°C (Rohprodukt). - Schmp. 230 - 233°C (Methanol); Lit.[65] : 229 - 231°C (Ethanol); Lit.[78] : 231 - 233°C (Aceton). - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= -32,4° (c= 0,496 in $CHCl_3$); Lit.[65] : $\{\alpha\}_{589}^{20}$= -34° (c= 1 in $CHCl_3$); Lit.[78]: $\{\alpha\}_{589}$= -34° (c= 0,94 in $CHCl_3$). - CD (c= 0,231 in Dioxan): $\Theta(\lambda)$ = -2115 (309; Schulter), -3570 (320), -4525 (332), -3610 (344), -1325 (361nm; Schulter). UV (Methanol): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 241nm (16770); Lit.[65] : 239nm (17000) in Methanol; Lit.[78] : 240nm (18400). IR (KBr) : 3340 (s, Alkohol), 3270 (s, C≡C-H), 3040 (w, C≡C-H), 1650 und 1620cm^{-1} (jeweils s, α,β-ungesättigtes Sechsringketon). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (t, J = 7,4Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,87 (s, 1H, OH), 0,80 - 2,54 (m, 22H, Methin- und Methylen-H), 2,60 (s, 1H, Ethin-H), 5,83 (breites

s, 1H, 4-H); Lit.[78] : 1,01 (t, J = 6Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,53 (d, J = 6Hz, 2H, Ethylmethylen-H), 2,10 (s, 1H, OH), 2,59 (s, 1H, Ethin-H), 5,83 (s, 1H, 4-H).

$C_{21}H_{28}O_2$ (312,45) Ber. C 80,73 H 9,03 Gef. C 80,56 H 9,07

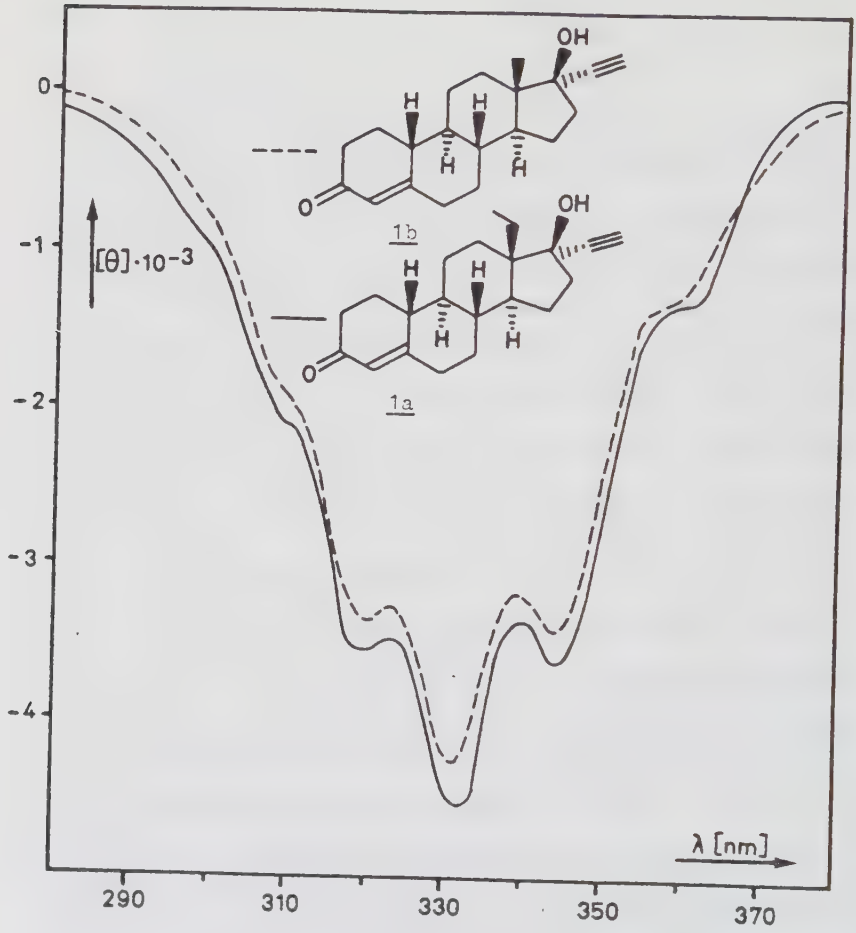


Abb. 14. CD-Spektren von 1b und 1a

6.2. Darstellung von (±)-Norgestrel

6.2.1. Darstellung von (2Ξ,3RS)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (rac-15)

6.2.1.1. Darstellung von Ethylmalonsäure (14c)

14c

Zu einer Lösung von 100g (0,53mol) Ethylmalonsäurediethylester in 400ml Ethanol gab man eine Lösung von 85,8g (1,53 mol) Kaliumhydroxid in 135ml Wasser und erhitzte 4h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen zog man das Ethanol i.Vak. weitgehend ab und säuerte unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure an. Man extrahierte die wäßrige Lösung 16h kontinuierlich mit Ether in einem Perforator und trocknete dann die organische Lösung mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhielt man 67,5g (96,4%) 14c. - Schmp. 113-114°C. - IR (KBr): 3500 - 2400 (s, OH), 1700cm^{-1} (s, Carbonsäure). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$ mit DMSO; T 60): δ = 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H, Methylgrp.), 1,86 (dq, J = 7,0 Hz, J = 7,5Hz, 2H, Methylen-H), 3,20 (t, J = 7,5Hz, 1H, Methin-H), 11,48 (s, 2H, Carbonsäure-H).

6.2.1.2. Darstellung von Ethylmalonsäuredimethylester (14d)

14c 14d

Eine Lösung von 75,6g (0,53mol) 14c (s. Abschnitt 6.2.1.1.) und 15,3ml konz. Schwefelsäure in 700ml wasserfreiem Methanol erhitzte man 8h unter Rückfluß, destillierte dann das überschüssige Methanol ab, wobei die Badtemperatur 100°C nicht überstieg und schüttete den Rückstand auf 700g Eis.
Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige Lösung noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Ethers i.Vak. destillierte man den Rückstand (Sdp. 75 - 76°C/12Torr) und erhielt 74,13g (87%) 14d.
- IR (Film): 1740cm^{-1} (s, Ester). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; T 60): δ = 0,96 (t, J = 7Hz, 3H, Methyl-H an C), 1,92 (dq, J = 7Hz, J = 8Hz, 2H, Methylen-H), 3,30 (t, J = 8Hz, 1H, Methin-H), 3,72 (s, 6H, Methylgrp. an O).

6.2.1.3. Darstellung von (RS)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure-dimethylester (rac-12b)

105,7g (0,80mol) Malonsäuredimethylester (14b) tropfte man unter Rühren zu einer aus 39g (1,70mol) Natrium und 1,3l wasserfreiem Methanol bereiteten Methanolatlösung und gab dieses Gemisch bei 55°C während 3h in eine gerührte Lösung von 110g (0,88mol) (E)-1,4-Dichlor-2-buten (13) in 100ml wasserfreiem Methanol. Dann wurde das Lösungsmittel i.Vak. weitgehend abdestilliert und der Rückstand mit 1l Ether und soviel Wasser versetzt, wie nötig war, um den vorhandenen Niederschlag aufzulösen (ca. 110ml). Die Etherphase wusch man zweimal mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung und engte nach Trocknung mit Magnesiumsulfat die Lösung im Rotationsverdampfer ein. Die Destillation des Rückstandes mit einer Vigreuxkolonne (Sdp. 55°C/0,05Torr) lieferte 85,3g (58%) rac-12b. - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denjenigen von 12b (s. Abschnitt 6.1.1.3.) überein. ^{1}H-NMR-Spektren, die in Gegenwart von chiralem Verschiebungsreagenz (20mg $Eu(TFC)_3$ und 23mg rac-12b in 0,5ml $CDCl_3$ gelöst) bei 15°C aufgenommen worden waren [121], ließen beide Enantiomere im Bereich des trans-Vinylmethylen-H deutlich von einander getrennt erkennen.

6.2.1.4. Darstellung von (1Ξ,5RS)-1-Ethyl-2-oxo-5-vinyl-cyclopentan-1,3-dicarbonsäure-dimethylester (rac-11)

Zu einer aus 11,9g (517mmol) Natrium und 300ml wasserfreiem Methanol frisch bereiteten Natriummethylatlösung tropfte man unter einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 78,0g (517 mmol) 14d (s. Abschnitt 6.2.1.2.) in 45ml wasserfreiem Methanol und rührte 10min bei 50°C. Bei dieser Temp. wurde eine Lösung von 87,5g (475mmol) rac-12b (s. Abschnitt 6.2.1.3.) in 45ml wasserfreiem Methanol zugegeben. Man destillierte während 4h das Lösungsmittel ab. Zur Beseitigung letzter Methanolreste leitete man einen kräftigen Stickstoffstrom durch die Apparatur. Den Rückstand erhitzte man 3h auf 110°C. Das erkaltete Reaktionsgemisch verteilte man zwischen 400ml Ether und 400ml 10proz. Schwefelsäure. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige Lösung zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Ethers i.Vak. destillierte man den Rückstand über eine Vigreuxkolonne (140-142°C/0,1Torr) und erhielt 95,5g (79,1%) rac-11. - IR (Film): 3090 (w, C=C-H), 1765 (s, Ester), 1735 (s, Fünfringketon), 1670 (w, C=C der Enolgruppierung), 1640 (w, C=C), 990 und 925cm^{-1} (m, Vinylgrp.). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,85 - 0,99 (m, 3H, Methylgrp. an C), 1,62 - 2,92 (m, 5H, Methin- und Methylen-H), 3,22- 3,65 (m, 1H, α-Carbonyl-H), 3,66 - 3,82 (m, 6H, Methylgrp. an O), 5,06 - 5,28 (m, 2H, Vinylmethylen-H), 5,59 - 5,94 (m, 1H, Vinyl-

methin-H).

$C_{13}H_{18}O_5$ (254,28) Ber. C 61,41 H 7,14 Gef. C 61,24 H 7,21

6.2.1.5. Darstellung von (2Ξ,3RS)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (rac-15)

Eine Lösung von 22,94g (90mmol) rac-11 (s. Abschnitt 6.2.1.4.) in 35ml Methanol gab man zu einer Lösung von 13g (325mmol) Natriumhydroxid in 320ml Wasser und rührte erst 12h bei Raumtemp., dann 12h unter Rückfluß. Die eisgekühlte Reaktionslösung neutralisierte man vorsichtig mit konz. Salzsäure gegen Bromthymolblau, wobei eine Gasentwicklung einsetzte. Während 2h gab man portionsweise Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat (ca. 100g) zu, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Nach Entfernen der Kühlung wurde noch 4h gerührt, dann viermal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhielt 7,3g eines Rohproduktes, das durch Säulenchromatographie (Dichlormethan, 300g Kieselgel) gereinigt und durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 100°C/12Torr) von Lösungsmittelresten befreit wurde. So erhielt man 6,98g (56,1%) rac-15; laut GC (3% XE 60; 80°C) ein Gemisch der trans/cis-Isomeren im Verhältnis von 94 : 6. - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denjenigen von 15 (s. Abschnitt 6.1.3.) überein.

$C_9H_{14}O$ (138,21) Ber. C 78,21 H 10,21 Gef. C 78,39 H 10,18

Zur Feststellung der spektroskopischen Eigenschaften von (2RS,3RS)-2-Ethyl-3-vinyl-1-cyclopentanon (trans-rac-15) trennte man dieses aus dem Diastereomerengemisch (700mg) durch präp. HPLC (Hexan/Ether = 10 : 1; 0,11/min; zweimaliges Recycling) heraus. Neben mehreren Mischfraktionen unterschiedlicher Zusammensetzung erhielt man 320mg reines trans-rac-15. - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denjenigen von trans-15 (s. Abschnitt 6.1.3.) überein.

$C_9H_{14}O$ (138,21) Ber. C 78,21 H 10,21 Gef. C 78,17 H 10,13

6.2.2. Darstellung der Silylenolether des D-Bausteins (rac-15'b) und (rac-15''b)

6.2.2.1. Darstellung von (3RS)-1-Trimethylsiloxy-2-ethyl-3-vinyl-1-cyclopenten (rac-15'b) nach Stork[56]

Zu einer Lösung von 1,0g (7,24mmol) rac-15 (s. Abschnitt 6.2.1.5.) in 20ml wasserfreiem Dimethoxyethan gab man in einer Stickstoffatmosphäre 0,87g (28,9mmol) einer 80proz. Natriumhydridsuspension in Weißöl und erhitzte die Mischung 3,5h unter Rückfluß. Dann ließ man auf Raumtemp. abkühlen und injizierte mit einer Spritze durch ein Septum erst 1,09g (10,9mmol) wasserfreies Triethylamin, dann 1,18g (10,9mmol) frisch destilliertes Chlortrimethylsilan. Nach 40min, als laut DC (Cyclohexan/Ether = 10 : 1) kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde mit 40ml Pentan verdünnt und der Ansatz vorsichtig

in 30ml eisgekühlte 5proz. Salzsäure eingebracht. Die organische Phase extrahierte man schnell zweimal mit je 20ml 5proz. Salzsäure, dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Das nach Einengen i.Vak. erhaltene Rohprodukt befreite man säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ether = 10 : 1; 55g Kieselgel) von polaren Verunreinigungen. Anschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60°C/0,1Torr) lieferte 1,23g (80,8%) rac-15'b[122], das laut GC (3% XE 60; 70°C) noch 7% des Doppelbindungsisomeren (rac-15''b) enthielt. - IR (Film): 3080 (m, C=C-H), 1680 und 1640 (s bzw. m, C=C), 1255, 870 und 840cm^{-1} (s, Si-CH_3). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,20 und 0,21 (zwei s, 9H, Methylgrp. an Si beider Isomere), 0,91 (t, J = 7,6Hz, 3H, Methylgrp. an C), 1,28 - 2,55 (m, 6H, gesättigte Methin- und Methylen-H), 3,10 - 3,20 (m, 0,93H, 3-H), 4,53 - 4,57 (m, 0,07H, Enolmethin-H des kin. kontrollierten Isomeren), 4,87 - 5,05 (m, 2H, Vinylmethylen-H), 5,65 (ddd, J_{trans}= 17,0 Hz, J_{cis}= 9,9Hz, J_{vic}= 8,9Hz, 0,93H, Vinylmethin-H des td. kontrollierten Isomeren), 5,83 - 5,98 (m, 0,07H, Vinylmethin-H des kin. kontrollierten Isomeren).

$C_{12}H_{22}OSi$ (210,39) Ber. C 68,50 H 10,54 Si 13,35
Gef. C 68,36 H 10,34 Si 13,45

Zur Feststellung der charakteristischen Eigenschaften von rac-15'b trennte man dieses Isomere aus dem 93:7-Gemisch (1,04g) durch präp.HPLC (Petrolether; 0,05l/min; zweimal Recycling) heraus und erhielt 480mg reinen rac-15'b. - IR

(Film): 3080 (w, C=C-H), 1680 und 1640 (s bzw. w, C=C), 1255, 870 und 840cm^{-1} (s, Si-CH_3). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,18 (s, 9H, Methylgrp. an Si), 0,90 (t, J = 7,6Hz, 3H, Methylgrp. an C), 1,48 - 1,62 (m, 1H, cycloaliphat. Methylen-H), 1,68 - 1,83 (m, 1H, Ethylmethylen-H), 1,97 - 2,38 (m, 4H, Methylen-H), 3,10 - 3,20 (m, 1H, 3-H), 4,91 (d mit Feinstruktur, J_{cis}= 9,9Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 4,99 (d mit Feinstruktur, J_{trans} 17,0 Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,64 (ddd, J_{trans}= 17,0 Hz, J_{cis}= 9,9Hz, J_{vic}= 8,9Hz, 1H, Vinylmethin-H)[123].

$C_{12}H_{22}OSi$ (210,39) Ber. C 68,50 H 10,54 Si 13,35
Gef. C 68,71 H 10,36 Si 13,40

6.2.2.2. Darstellung von (3RS)-1-Trimethylsiloxy-2-ethyl-3-vinyl-1-cyclopenten (rac-15'b) nach House[55]

Eine Mischung von 2,5g (18,1mmol) rac-15 (s. Abschnitt 6.2.1.5.), 2,35g (21,7mmol) frisch destilliertem Chlortrimethylsilan und 4,37g (43,2mmol) wasserfreiem Triethylamin in 7,25 ml wasserfreiem Dimethylformamid erhitzte man in einer Stickstoffatmosphäre 42h unter Rückfluß (bis laut DC(Cyclohexan/Ether = 10 : 1) nur noch geringe Mengen Edukt nachweisbar waren). Nach Abkühlen verdünnte man mit 15ml Pentan und wusch die organische Lösung schnell dreimal mit je 12ml eiskalter gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Die vereinigten wäßrigen Lösungen wurden einmal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wusch man schnell

mit 20ml 1proz. kalter Salzsäure, 20ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Den nach Abdestillieren des Lösungsmittels bei Normaldruck erhaltenen Rückstand reinigte man von polaren Verunreinigungen durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ether = 10 : 1; 100g Kieselgel) und erhielt nach Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60°/0,1Torr) 2,57g (67,5%) rac-15'b; das laut GC (3% XE 60; 70°C) noch 10% des Isomeren (rac-15''b) enthielt. - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) waren mit denjenigen von rac-15'b : rac-15''b = 93:7 (s. Abschnitt 6.2.2. 1.) identisch.

$C_{12}H_{22}OSi$ (210,39) Ber. C 68,50 H 10,54 Si 13,35
Gef. C 68,39 H 10,49 Si 13,26

6.2.2.3. Darstellung von (3RS)-1-Trimethylsiloxy-2-ethyl-3-vinyl-1-cyclopenten (rac-15'b) nach Miller [57]

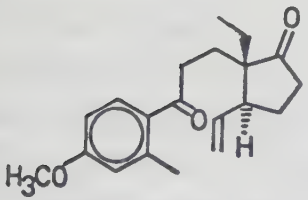
Unter einer Stickstoffatmosphäre kühlte man eine Lösung von 1,4g (10mmol) rac-15 (s. Abschnitt 6.2.1.5.) und 1,94g (12 mmol) wasserfreiem Hexamethyldisilazan in 60ml wasserfreiem Pentan auf -20°C ab und injizierte mit einer Spritze durch ein Septum 2,11g (11mmol) Jodtrimethylsilan. Nach 10min entfernte man das Kühlbad und ließ auf Raumtemp. aufwärmen. Nachdem laut DC (Cyclohexan/Ether = 10 : 1) die Umsetzung vollständig war (4h), zentrifugierte man die Suspension, dekantierte vom Niederschlag ab, wusch die organische Lösung

mit kalter gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde bei Normaldruck abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr (Bad-temp. 60°C/0,1Torr) destilliert. Man erhielt 1,83g (87%) Produkt, laut GC (3% XE 60, 70°C) und laut ^{1}H-NMR ein Gemisch der beiden Isomeren rac-15'b / rac-15''b = 63 : 37.

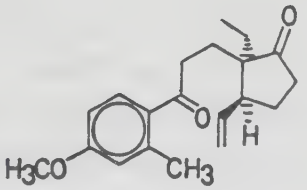
- IR (Film): 3080 (m, C=C-H), 1680 und 1645 (s und m, C=C), 1255, 870 und 840cm^{-1} (s, Si-CH_3). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,18 und 0,19 (zwei s, 9H, Methylgrp. an Si beider Isomere), 0,90 und 0,91 (zwei t, J = 7,6Hz, 3H, Methylgrp. an C beider Isomere), 1,28 - 1,44 (m, 0,37H (von rac-15''b), Ethylmethylen-H), 1,48 - 1,63 (m, 1H, Methylen-H), 1,69 - 1,85 (m, 0,6H (von rac-15'b), Ethylmethylen-H), 1,96 - 2,31 (m, 3,26H(=4H von rac-15'b + 2H von rac-15''b), Methin- und Methylen-H), 2,32 - 2,54 (m, 0,74H(2H von rac-15''b), Methylen-H), 3,10 - 3,20 (m, 0,63H (von rac-15'b), 3-H), 4,50 - 4,53 (m, 0,37H (von rac-15''b), Enolmethin-H), 4,85 - 5,03 (m, 2H, Vinylmethylen-H), 5,64 (ddd, J_{trans}= 17,0 Hz, J_{cis}= 9,9Hz, J_{vic}= 8,9 Hz, 0,63H(von rac-15'b), Vinylmethin-H), 5,88 (ddd, J_{trans}= 17,0 Hz, J_{cis}= 9,9Hz, J_{vic}= 8,9Hz, 0,37H(von rac-15''b), Vinylmethin-H).

$C_{12}H_{22}OSi$ (210,39) Ber. C 68,50 H 10,54 Si 13,35
Gef. C 68,47 H 10,39 Si 13,15

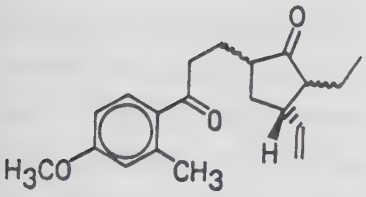
6.2.3. Darstellung der Michaeladdukte: rac-9, rac-16, rac-20 und rac-23



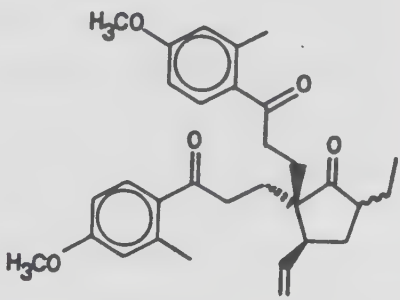
9



16



20



23

6.2.3.1. Darstellung von (13SR, 14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7:8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-9), (13RS,14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7:8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-16) und 3-{(1E,3E,4RS)-3-Ethyl-2-oxo-4-vinylcyclopentyl}-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-propan-1-on (rac-20)

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 0,55g (3,98mmol) rac-15 (s. Abschnitt 6.2.1.5.) in 10ml wasserfreiem Dimethoxyethan gelöst, mit 0,17g (5,67mmol) einer 80%igen Suspension von

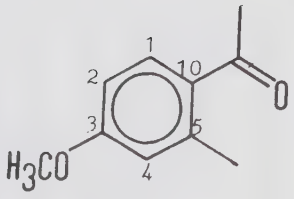
Natriumhydrid in Weißöl versetzt und 3,5h am Rückfluß gekocht dann auf -60°C abgekühlt und langsam eine Lösung von 0,99g (3,98mmol) 17 [22] in 20ml wasserfreiem Ether zugetropft. Man ließ auf -20°C aufwärmen, rührte 1h bei dieser Temp. und überführte dann die Lösung in 20ml eiskalte 10proz. Schwefelsäure, versetzte mit 10ml Methanol und rührte 14h bei Raumtemp., bis das DC(Petrolether/Essigester = 10 : 2) vollständige Desilylierung anzeigte. Nun trennte man die Phasen, extrahierte die wäßrige Lösung dreimal mit Ether, wusch die vereinigten organischen Lösungen dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete mit Magnesiumsulfat, zog das Lösungsmittel i.Vak. ab und reinigte das Rohprodukt (1,28g) durch präp. HPLC(Petrolether/Essigester = 10 : 2; 0,1 l/min; einmal Recycling). Das Produkt wurde durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 230°C/0,05Torr) von Lösungsmittelreste befreit und man erhielt 0,53g (42,4%) rac-9. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$= 263 (16590), 218 (16050); Schulter bei 222nm (12660) - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) waren mit 9 (s. Abschnitt 6.1.4.) und rac-9 (s. Abschnitte 6.2.3.2. - 6.2.3.4.3.) identisch.

$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,28 H 8,41

Aus mehreren Ansätzen sammelte man die Vorpeakfraktionen und unterzog sie einer weiteren Trennung mit präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 1; 0,1l/min; einmal Recycling), um so zwei weitere Fraktionen zu erhalten. Die erste Fraktion wurde durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 220°C/0,1Torr) von Lösungsmittelresten befreit und lieferte 0,11g (0,35mmol)

rac-20. - UV (Hexan) : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (16420), 218 (16200); Schulter bei 224nm (12790). - IR (Film): 3070 (w, C=C-H), 1730 (s, Fünfringketon), 1670 (s, arom. konj. Keton), 1605, 1580 und 1500cm^{-1} (s,s bzw. w, Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 0,91 (t, J = 7,5Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,57-2,45 (m, 9H, Methin- und Methylen-H), 2,54 (s, 3H, Methylgrp. am Aromat), 3,02 (t, J = 7,3Hz, 2H, α-ständig zum arom.konj. Keton), 3,84 (s, 3H, Methylgrp. an O), 5,06 (d mit Feinstruktur, J_{cis}= 10,0 Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,13 (d mit Feinstruktur, J_{trans}= 17,5Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,77 (ddd, J_{trans}= 17,5 Hz, J_{cis}= 10,0 Hz, J_{vic}= 7,8Hz, 1H, Vinylmethin-H), 6,74 - 6,78 (m, 2H, arom. H), 7,73 - 7,77 (m, 1H, arom. H).
Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) waren mit denen von Fraktion 1 aus Abschnitt 6.2.3.6. identisch.
$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,14 H 8,18

Die zweite Fraktion ergab nach Kugelrohrdestillation (Badtemp. 240°C/0,1Torr) 0,37g (1,18mmol) rac-16. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 263 (16490), 218 (16400); Schulter bei 224nm (12790). - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$; WB 300) waren mit 16 (s. Abschnitt 6.1.4.) identisch. - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) : δ = 8,71 (q, C-19), 22,36 (q, C-6), 24,05, 24,67 und 25,15 (jeweils t, C-12, C-15, C-18), 34,43 und 37,42 (jeweils t, C-11, C-16), 47,29 (d, C-14), 54,45 (s, C-13), 55,30 (q, O-CH_3), 110,56 (d, C-2), 116,76 (t, C-7), 117,50 (d, C-4), 130,08 (s, C-10), 131,57 (d, C-1), 137,20 (d, C-8), 141,87 (s, C-5), 161,82 (s, C-3),201,55 (s, C-9), 221,70 (s, C-17)[124].
$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,20 H 8,14



Verschiebung aromatischer C-Atome in den ^{13}C-NMR-Spektren der Michaeladdukte						
C-Atom	1	2	3	4	5	10
Berechnet*)	130,3	111.0	165,1	113,9	138,9	129,5
Multiplizität	d	d	s	d	s	s
rac-9 aus 6.2.3.2.	131,6	110,8	162,0	117,7	142,0	130,4
rac-16 aus 6.2.3.1.	131,6	110,6	161,8	117,5	141,9	130,1
rac-20 I aus 6.2.3.6.	131,5	110,5	161,7	117,5	141,7	129,9
rac-20 II aus 6.2.3.6.	131,7	110,6	161,9	117,6	142,0	130,0
rac-23 aus 6.2.3.2.	131,4	110,7	161,9	117,6	141,8	130,2

*) Die Verschiebungen wurden mit einer Inkrementetabelle (s. Lit.[125]) für die abgebildete Grundstruktur berechnet.

Tab. 5. ^{13}C-NMR-Signale

6.2.3.2. Darstellung von (13SR,14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-9) und (4SR,5SR)-5-Ethyl-2,2-bis{3-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3-oxopropyl}-4-vinylcyclopentan-1-on (rac-23)

Zu einer Lösung von 3,0g (21,7mmol) rac-15 (s. Abschnitt 6.2.1.5.) und 5,92g (23,8mmol) 17 [22] in 200ml wasserfreiem Ether tropfte man 11,1ml (1,11mmol) einer 0,1m Natrium-tert.-butylatlösung (230mg Natrium in 100ml wasserfreiem tert.-Butanol gelöst). Die anfängliche Gelbfärbung schlug nach Rot um. Nach 20h Rühren bei Raumtemp. gab man 200ml 10proz. Schwefelsäure und 50ml Methanol zu und rührte weitere 24h, bis laut GC (3% XE 60, 250°C) die Desilylierung vollständig war. Man trennte die Phasen, extrahierte die wäßrige zweimal mit Ether, wusch die vereinigten organischen Lösungen dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. destillierte man im Kugelrohr (Badtemp. 60 - 130°C/0,05Torr) die Edukte ab, isolierte dann (bei Badtemp. 130 - 225°C/0,05Torr) eine flüssige und (bei Badtemp. 225 - 250°C/0,05Torr) eine zähflüssige Fraktion. Die flüssige Fraktion wurde durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 2; 0,1l/min) gereinigt und ergab 0,64g (9,4%) rac-9. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 263 (16370), 218 (15630); Schulter bei 222nm (12550). - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denen von 9 (s. Abschnitt 6.1.4.) und rac-9 (s. Abschnitte 6.2.3.1., 6.2.3.3. und 6.2.3.4.1. - 3.) überein. - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 8,34 (q, C-19), 22,18 (q, C-6), 23,76 , 24,47 und 27,68 (je-

weils t, C-12, C-15, C-18), 35,74 und 36,86 (jeweils t, C-11, C-16), 48,74 (d, C-14), 54,62 (s, C-13), 55,33 (q, O-CH_3), 110,79 (d, C-2), 116,49 (t, C-7), 117,72 (d, C-4), 130,41 (s, C-10), 131,56 (d, C-1), 137,39 (d, C-8), 141,99 (s, C-5), 162,02 (s, C-3), 201,60 (s, C-9), 213,40 (s, C-17)[124]. $C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,38 H 8,46

Die zähflüssige Fraktion wurde durch präp. HPLC (Benzol/Essigester = 10 : 0,3; 0,11/min; einmal Recycling) gereinigt und ergab 0,9g (8,5% bezogen auf rac-15) rac-23. - UV (Hexan) $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (33880), 218 (30990); Schulter bei 224nm (24490). - IR (Film): 3080 (w, C=C-H), 1730 (s, Fünfringketon), 1675 (s, arom. konj. Keton), 1605, 1580 und 1500cm^{-1} (s, s bzw. w, Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,58 - 2,02 (m, 9H, Methin- und Methylen-H), 2,52 (s, 6H, Methylgrp. am Aromat), 2,60 - 3,04 (m, 5H, Methin- und Methylen-H), 3,83 und 3,84 (zwei s, 6H, Methylgrp. an O), 5,07 (d mit Feinstruktur, J_{cis}= 10,0 Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,14 (d mit Feinstruktur, J_{trans}= 17,3 Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,76 (ddd, J_{trans}= 17,3Hz, J_{cis}= 10,0 Hz, J_{vic}= 7,8Hz, 1H, Vinylmethin-H), 6,73 - 6,77 (m, 4H, arom. H), 7,68 - 7,75 (m, 2H, arom. H).[126] - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ = 11,17 (q, C-19), 20,80 (t, C-18), 22,01 (q, C-6), 28,97 und 30,08 (jeweils t, diastereotope C-12), 35,09 und 35,65 (jeweils t, diastereotope C-11), 39,73 (t, C-15), 42,32 (d, C-14), 50,55 (s, C-16), 55,16 (q, O-CH_3), 56,15 (d, C-13), 110,67 (d, C-2), 115,19 (t, C-7), 117,60 (d, C-4), 130,16 (s, C-10), 131,35 (d, C-1), 140,95 (d, C-8), 141,76 (s, C-5),

161,94 (s, C-3), 200,98 und 201,12 (jeweils s, diastereotope C-9), 221,14 (s, C-17)[124].

$C_{31}H_{38}O_5$ (490,64) Ber. C 75,88 H 7,80 Gef. C 75,78 H 7,59

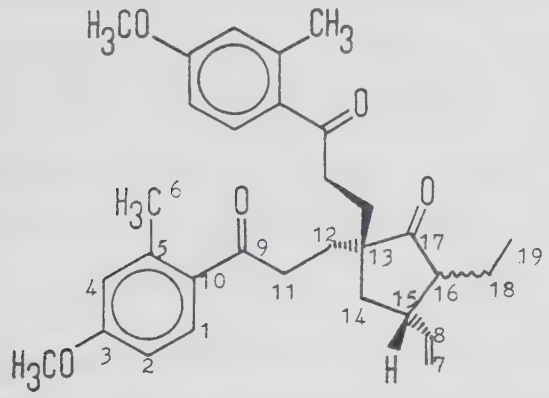


Abb. 15. Numerierung der C-Atome für die Zuordnung im NMR-Spektrum

6.2.3.3. Darstellung von (13SR,14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-9) über das Enolacetat des Ring-D-Bausteins (rac-15'c)

Man versetzte eine Mischung von 1,4g (10mmol) rac-15 (s. Abschnitt 6.2.1.5.) und 2,1g (21,0mmol) Isopropenylacetat mit 10mg (0,05mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und erhitzte 14h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. trug man den Ansatz in 50ml eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung ein, extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit

Ether und trocknete die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat. Dann zog man das Lösungsmittel i.Vak. ab und reinigte das Rohprodukt (1,59g) durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester = 10 : 1; 110g Kieselgel) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60°C/0,3Torr). So erhielt man 1,54g (85,5%) rac-15'c, das sich als sehr instabil erwies[127]. - IR (Film): 3080 (w, C=C-H), 1755 (s, Ester), 1690 und 1640 (w, C=C), 1210cm^{-1} (s, C-O). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,92 (t, J = 7,5Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,60 - 2,51 (m, 6H, Methylen-H), 2,14 (s, 3H, Acetylmethyl-H), 3,19 - 3,30 (m, 1H, 3-H), 4,98 (d mit Feinstruktur, J_{cis}= 9,6Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,05 (d mit Feinstruktur, J_{trans}= 16,9Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,68 (ddd, J_{trans}= 16,9Hz, J_{cis}= 9,6Hz, J_{vic}= 8,8Hz, 1H, Vinylmethin-H).

Bei Wiederholungen des Experimentes identifizierte man das Enolacetat rac-15'c nach der Destillation durch das IR-Spektrum (Film) und setzte es sofort weiter um.

Unter einer Stickstoffatmosphäre legte man eine Lösung von 1,5g (8,3mmol) rac-15'c in 10ml wasserfreiem Ether bei -80°C vor und tropfte 12,8ml (16,6mmol) einer 1,3m Lösung von Methyllithium in Ether während 20 Minuten zu. Nach 0,5h tropfte man eine Lösung von 2,18g (8,8mmol) 17 [22] in 20ml wasserfreiem Ether zu. Dann ließ man auf -20°C erwärmen, rührte 3h bei dieser Temp., trug den Ansatz in 30ml 10proz. Schwefelsäure ein und rührte 14h bei Raumtemp.. Die Phasen wurden hierauf getrennt, die wäßrige noch viermal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit

Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. entfernte man nicht umgesetzte Edukte durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60 - 140°C/0,1Torr) und reinigte den Rückstand (2,3g) durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 2; 0,1l/min; einmal Recycling). Das erhaltene Produkt befreite man durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 230°C/0,06Torr) von Lösungsmittelresten und erhielt 0,67g (25,5%) rac-9. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (16800), 218 (16280); Schulter bei 224nm (12970). - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denen von 9 (s. Abschnitt 6.1.4.) und rac-9 (s. Abschnitte 6.2.3.1., 6.2.3.2. und 6.2.3.4.1. - 3.) überein.

$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,25 H 8,25

6.2.3.4. Darstellung von (13SR,14SR)-13-Ethyl-3-methoxy-6,7;8,9-diseco-1,3,5(10),7-gonatetraen-9,17-dion (rac-9) über den Silylenolether des Ring-D-Bausteins (rac-15'b)

6.2.3.4.1. unter Verwendung von Methyllithium

Unter einer Stickstoffatmosphäre legte man in 15ml wasserfreiem Ether 1,23g (5,85mmol) rac-15'b / rac-15''b = 93 : 7 (s. Abschnitt 6.2.2.1.) vor, tropfte 5,87ml (7,63mmol) einer 1,3m etherischen Methyllithiumlösung zu und ließ 21h bei Raumtemp. reagieren. Dann kühlte man auf -50°C, tropfte eine Lösung von 1,56g (6,28mmol) 17 [22] in 10ml wasserfreiem Ether

zu, ließ auf -20°C aufwärmen und rührte 2h bei dieser Temp.. Dann wurde die Reaktionslösung in 20ml eiskalte 10proz. Schwefelsäure gegossen und 16h bei Raumtemp. gerührt, bis die Desilylierung laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 2) vollständig war. Die Aufarbeitung erfolgte wie gewöhnlich (s. Abschnitt 6.2.3.3.). Durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 2; 0,1l/min; einmal Recycling, 1,92g) und anschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 230°C/0,05Torr) gewann man 0,91g (49,5%) rac-9. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (16490), 218 (16140); Schulter bei 223nm (12730). - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denjenigen von 9 (s. Abschnitt 6.1.4.) und rac-9 (s. Abschnitte 6.2.3.1. - 3., 6.2.3.4.2. und 6.2.3.4.3.) überein[128].

$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,33 H 8,38

6.2.3.4.2. unter Verwendung von Methyllithium und Zink(II)-bromid

Unter einer Stickstoffatmosphäre legte man 0,82g (3,90mmol) rac-15'b/rac-15''b = 93 : 7 (s. Abschnitt 6.2.2.1.) in 15ml wasserfreiem Ether vor, tropfte 3,9ml (5,07mmol) einer 1,3m etherischen Methyllithiumlösung zu und rührte 24h bei Raumtemp.. Dann gab man eine Suspension von 0,52g (2,31mmol) trockenem Zink(II)bromid in 10ml wasserfreiem Dichlormethan zu und kühlte nach 1h Rühren bei Raumtemp. auf -50°C ab. Bei dieser Temp. wurde eine Lösung von 1,04g (4,17mmol) 17 [22]

in 10ml wasserfreiem Ether zugetropft. Nachdem die Temp. auf -20°C gestiegen war, beließ man 2h bei -20°C, trug die Reaktionslösung in 20ml eiskalte 10proz. Schwefelsäure ein und rührte 24h bei Raumtemp., um zu desilylieren. Die Aufarbeitung erfolgte wie gewohnt (s. Abschnitt 6.2.3.3.)[129]. Nach präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 2; 0,1l/min; einmal Recycling, 1,16g) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 230°C/0,05Torr) verblieben 0,55g (44,9%) rac-9. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (16620), 218 (15620); Schulter bei 224nm (12400). - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) waren mit denjenigen von 9 (s. Abschnitt 6.1.4.) und rac-9 (s. Abschnitte 6.2.3.1. - 6.2.3.4.1. und 6.2.3.4.3.) identisch.

6.2.3.4.3. unter Verwendung von Titantetrachlorid [47]

Unter einer Argonatmosphäre löste man 0,59g (3,11mmol) Titantetrachlorid in 15ml wasserfreiem Dichlormethan. Bei -78°C tropfte man gleichzeitig Lösungen von 0,61g (2,89mmol) rac-15'b / rac-15''b = 93 : 7 (s. Abschnitt 6.2.2.1.) und von 0,71g (2,86mmol) 17 [22] in jeweils 10ml wasserfreiem Dichlormethan zu. Nach 0,5h wurde die Reaktion durch Zugeben einer Lösung aus 3,5g Kaliumcarbonat in 20ml Wasser gequencht. Nachdem die Mischung aufgetaut war, filtrierte man über 10g Celite, wobei man mit 100ml Dichlormethan eluierte. Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige noch zweimal mit Dichlor-

methan extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man zog das Lösungsmittel i.Vak. ab und destillierte den Rückstand fraktionierend mit der Kugelrohrdestille. Aus der Fraktion, die bei Badtemp. 180 - 230°C/0,02Torr übergegangen war, isolierte man durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 2, 0,11/min, einmal Recycling, 0,42g) und erneute Kugelrohrdestillation (Badtemp. 230°C/0,02Torr) 0,18g (20,0%) rac-9. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (16580), 219 (15880); Schulter bei 225nm (12610). - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$; WB 300) waren mit denjenigen von 9 (s. Abschnitt 6.1.4.) und rac-9 (s. Abschnitte 6.2.3.1. - 6.2.3.4.2.) identisch.
$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,21 H 8,27

6.2.3.5. Darstellung von 3-{(1E,3E,4RS)-3-Ethyl-2-oxo-4-vinylcyclopentyl}-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-propan-1-on (rac-20) unter Verwendung von Bortrifluorid [48]

In 10ml wasserfreiem Dichlormethan wurden unter einer Stickstoffatmosphäre bei -78°C 0,87g (4,14mmol) rac-15'b/rac-15''b = 93 : 7 (s. Abschnitt 6.2.2.1.) und 1,03g (4,14mmol) 17 [22] vorgelegt und langsam 1,18g (8,31mmol) Bortrifluoridetherat zugetropft. Man ließ auf -30°C erwärmen und behielt diese Temp. 3h bei (laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 2) war die Umsetzung vollständig). Die Reaktionsmischung wurde in

40ml eiskalte 10proz. Schwefelsäure eingetragen und 24h bei Raumtemp. gerührt. Dann trennte man die Phasen, extrahierte die wäßrige Lösung viermal mit Ether, wusch die vereinigten organischen Phasen dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Man zog das Lösungsmittel i.Vak. ab und erhielt 1,53g Rohprodukt, das laut GC (3% XE 60, 260°C) rac-9 nur in geringer Menge als ein Nebenprodukt enthielt. Aus dem Rohprodukt isolierte man nach zwei verlustreichen Trennungen mit präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 1; 0,1l/min) und (Petrolether/Ether = 10 : 2; 0,1l/min) neben mehreren Mischfraktionen schließlich 0,11g (8,5%) rac-20 als Hauptprodukt[130]. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 263 (15390), 218 (15330); Schulter bei 224nm (12730). - IR (Film): 3080 (w, C=C-H), 1730 (s, Fünfringketon), 1675 (s, arom. konj. Keton), 1605, 1570 und 1500cm^{-1} (s,s bzw. w, Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; WB 300): δ = 0,91 (t, J = 7,5Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,57 - 1,67 (m, 2H, Ethylmethylen-H), 1,72 - 1,84 (m, 1H, 12-H), 1,86 - 2,00 (m, 4H, 12-H, 13-H, 15-H), 2,28 - 2,39 (m, 1H, 16-H), 2,53 (s, 3H, Methylgrp. am Aromat), 2,57 - 2,70 (m, 1H, 14-H), 3,02 (t mit Feinstruktur, J = 7,5Hz, 2H, 11-H), 3,84 (s, 3H, Methylgrp. an O), 5,05 (d mit Feinstruktur, J_{cis}= 10,2Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,11 (d mit Feinstruktur, J_{trans}= 16,5Hz, 1H, Vinylmethylen-H), 5,80 (ddd, J_{trans}= 16,5Hz, J_{cis}= 10,2Hz, J_{vic}= 7,5Hz, 1H, Vinylmethin-H), 6,73 - 6,78 (m, 2H, arom. H), 7,75 - 7,78 (m, 1H, arom. H)[132].

$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef, C 76,21 H 8,22

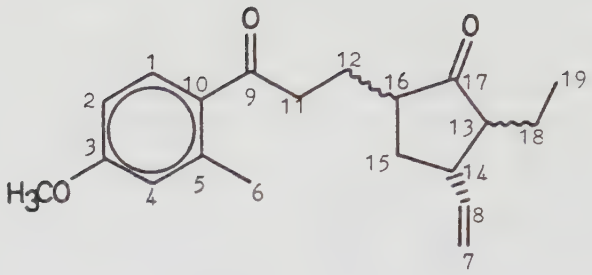


Abb. 16. Numerierung der C-Atome für die Zuordnung im NMR-Spektrum

6.2.3.6. Darstellung von 3-{(1Ξ,3Ξ,4RS)-3-Ethyl-2-oxo-4-vinylcyclopentyl}-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-propan-1-on (rac-20) unter Verwendung von Lithiumdiisopropylamid [51]

Unter einer Stickstoffatmosphäre löste man 1,01g (10mmol) Diisopropylamin in 25ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, kühlte auf -70°C ab und tropfte 6,5ml (9,75mmol) einer 1,5m Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu. Nachdem sich die Lösung auf 0°C erwärmt hatte, kühlte man auf -78°C ab und tropfte eine Lösung von 1,4g (10mmol) rac-15 (s. Abschnitt 6.2.1.5.) in 10ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Man rührte 2h bei -20°C, kühlte wieder auf -78°C und tropfte eine Lösung von 2,5g (10mmol) 17 [22] in 5ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Die Mischung wurde 4h bei -30°C gehalten, dann mit 20ml 10proz. Schwefelsäure versetzt und 36h bei Raumtemp. gerührt. Man trennte die Phasen, extrahierte die wäßrige dreimal mit

Ether, wusch die vereinigten organischen Lösungen je dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung. Nach Trocknung der organischen Lösung mit Magnesiumsulfat zog man das Lösungsmittel i.Vak. ab, entfernte nicht umgesetzte Edukte durch Kugelrohrdestillation (Badtemp. 60 - 150°C/0,2Torr) und trennte das verbliebene Rohprodukt (2,35g) durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 1; 0,1l/min). Man erhielt eine saubere 1.Fraktion (0,94g (30,7%) rac-20) und eine zweite Fraktion, die durch zwei weitere Trennungen mit präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10 : 3; 0,1l/min) und (Benzol/Essigester = 10 : 0,2, 0,1l/min, einmal Recycling) weiter gereinigt wurde und so ein stereoisomeres rac-20, 0,54g (17,6%), ergab.

1.Fraktion: - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (17160), 218 (16360); Schulter bei 224nm (12840). - Die IR- (Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denjenigen von rac-20 (s. Abschnitt 6.2.3.1.) überein. - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 10,90 (q, C-19), 20,78 (t, C-18), 22,15 (q, C-6), 24,93 (t, C-12), 34,73 (t, C-11), 38,09 (t, C-15), 43,92 (d, C-14/C-13), 48,47 (d, C-16), 55,11 (q, O-CH_3), 55,57 (d, C-13/C-14), 110,52 (d, C-2), 115,01 (t, C-7), 117,45 (d, C-4), 129,91 (s, C-10), 131,45 (d, C-1), 140,58 (d, C-8), 141,74 (s, C-5), 161,72 (s, C-3), 201,26 (s, C-9), 220,08 (s, C-17)[133].

$C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,26 H 8,37

2.Fraktion: - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 264 (15690), 218 (15330); Schulter bei 224nm (11760). - Die IR-(Film) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denjenigen von rac-20 (s. Ab-

schnitt 6.2.3.5.) überein. - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 11,34 (q, C-19), 21,01 (t, C-18), 22,35 (q, C-6), 25,72 (t, C-12), 33,94 (t, C-11), 38,34 (t, C-15), 43,30 (d, C-14/C-13), 45,87 (d, C-16), 55,26 (d, C-13/C-14), 55,72 (q, O-CH_3), 110,64 (d, C-2), 114,89 (t, C-7), 117,59 (d, C-4), 130,04 (s, C-10), 131,66 (d, C-1), 141,11 (d, C-8), 141,95 (s, C-5), 161,87 (s, C-3), 201,23 (s, C-9), 220,85 (s, C-17)[133]. $C_{20}H_{26}O_3$ (314,43) Ber. C 76,40 H 8,33 Gef. C 76,23 H 8,22

6.2.4. Darstellung von (±)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),9(11)-gonatetraen-17-on (rac-6)

Man löste 1,19g (3,78mmol) rac-9 (s. Abschnitt 6.2.3.), 4,39g (32,2mmol) zweimal sublimiertes Mesitol und 27,5ml (356mmol) mit Molekularsieb getrocknetes Pyridin in 825ml wasserfreiem Methylcyclohexan und bestrahlte die Lösung bei 98°C 13,5h mit Licht der Wellenlänge >340nm (ausführliche Beschreibung s. Abschnitt 6.1.5.). Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. fiel ein Rückstand an, der in 250ml wasserfreiem Benzol aufgenommen, mit 1,9g (21,1mmol) Oxalsäure versetzt und 40 min unter Rückfluß erhitzt wurde. Die HPLC-Analyse (Methanol/Wasser = 7 : 3; µ-Bondapak-Phenyl; 2ml/min, 280nm) zeigte vollständige Dehydratisierung an. Nach Abfiltrieren der Oxalsäure engte man i.Vak. bis zur Trockene ein und reinigte den Rückstand durch präp. HPLC (Benzol/Essigester = 10 : 0,15; 0,1l/min). Man erhielt 0,53g (47,3%) eines Gemisches aus rac-6 und rac-7 im Verhältnis 95 : 5 (laut HPLC : Hexan/Ether = 10 : 2; µ-Porasil; 1ml/min; 254 und 280nm[114]). - Schmp. 154 - 155°C. $C_{20}H_{24}O_2$ (296,41) Ber. C 81,04 H 8,16 Gef. C 80,89 H 8,06

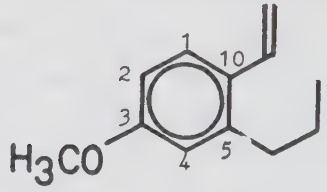
Die Abtrennung der Hauptkomponente (0,39g; 34,9%) geschah durch präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10 : 2; 0,1l/min; dreimal Recycling). - Schmp. 156 - 157°C (Methanol/Essigester = 1:1); Lit.[77] : 140 - 143°C (Methanol/Ethanol = 1:1). - UV (Methanol): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 297 (3270), 263 (20020), 214nm

(18980); Lit.[77] : 264nm (17700) in Ethanol. - IR (KBr) : 3060 und 3030 (w, C=C-H), 1740 (s, Fünfringketon), 1625 (m, C=C), 1605, 1575 und 1495cm^{-1} (m, w bzw. s, Aromat). - Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) war mit dem von 6 (s.Abschnitt 6.1.5.) identisch. - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 8,09 (q, C-19), 18,55 (t, C-18), 21,93 (t, C-15), 28,00, 29,75 und 29,94 (jeweils t, C-7/C-6/C-12), 36,15 (t, C-16), 38,14 (d, C-8), 48,63 (d, C-14), 49,64 (s, C-13), 55,25 (q, O-CH_3), 112,82 (d, C-2), 113,44 (d, C-4), 116,79 (d, C-11), 125,35 (d, C-1), 127,23 (s, C-10), 135,73 (s, C-9), 137,42 (s, C-5), 158,67 (s, C-3), 213,94 (s, C-17)[134].

Verschiebung aromatischer C-Atome im ^{13}C-NMR-Spektrum des Bestrahlungsproduktes

C-Atom	1	2	3	4	5	10
Berechnet*)	127,2	111,2	159,1	113,7	141,2	129,6
Multiplizität	d	d	s	d	s	s
rac-6	125,4	112,8	158,7	113,4	137,4	127,2

*)Die Verschiebungen wurden mit einer Inkrementetabelle (s. Lit.[125]) für die abgebildete Grundstruktur berechnet.



Tab. 6. ^{13}C-NMR-Signale

6.2.5. Darstellung von (±)-13-Ethyl-3-methoxy-1,3,5(10),9(11)-gonatetraen-17-ol (rac-4)

Man löste 0,82g (2,77mmol) rac-6[135] (s. Abschnitt 6.2.4.) in 200ml wasserfreiem Ether, gab 0,08g (2,1mmol) Lithiumaluminiumhydrid zu und beschallte bei Raumtemp. im Ultraschallbad (35kHz) 5 min lang. Danach war laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 3) die Umsetzung vollständig. Die Suspension wurde im Eisbad gekühlt und langsam mit ca. 5ml Wasser versetzt, bis sich der entstandene feinkörnige Niederschlag absetzte. Man dekantierte die etherische Lösung ab, behandelte die zurückgebliebene Ausfällung noch dreimal mit Ether und trocknete die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat. Die Lösung wurde bis zur Trockene eingedampft, und man erhielt 0,82g (99,2%) rac-4, das für die weitere Umsetzung sauber genug anfiel. Laut HPLC (Methanol/Wasser = 2 : 1; µ-Bondapak-Phenyl; 2ml/min) liegt ein Gemisch beider C-17-Epimeren (~ 6 : 4) vor[117]. Zur Feststellung der spektroskopischen Daten kristallisierte man eine Probe aus einem Gemisch Pentan/Ether = 1:1 um. - Schmp. 110 - 112°C. - UV (Hexan): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 297 (2880), 262,5 (19380), 214nm (19350). - IR (KBr) : 3530 und 3480 (s, Alkohol), 3020 (w, C=C-H), 1625 (m, C=C), 1600, 1570 und 1490cm^{-1} (s, w bzw. s, Aromat). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,19 - 2,22 (m, 12H, aliphat. H und OH), 2,56 - 2,97 (m, 3H, aliphat. H), 3,78 (s, 3H, Methylgrp. an O), 3,85 - 3,94 (m, 1H, 17-H),

6,08 - 6,12 (m, 1H, 11-H), 6,59 (d, J_{meta}= 3,2Hz, 1H, 4-H), 6,71 (dd, J_{ortho}= 8,4Hz, J_{meta}= 3,2Hz, 1H, 2-H), 7,51 (d, J_{ortho}= 8,4Hz, 1H, 1-H).

$C_{20}H_{26}O_2$ (298,43) Ber. C 80,50 H 8,78 Gef. C 80,32 H 8,85

6.2.6. Darstellung von (±)-13-Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17-ol (rac-3a)[118]

In eine Lösung von 0,54g (13,8mmol) Kalium in 150ml flüssigem Ammoniak (-30°C) gab man 1ml (11,0mmol) frisch destilliertes Anilin und tropfte dann eine Lösung von 0,42g (1,38 mmol) rac-4 (s. Abschnitt 6.2.5.) in 10ml wasserfreiem Tetrahydrofuran langsam zu. Nach einer Stunde wurden 0,2g (28,8 mmol) Lithium in kleinen Stücken zugegeben und anschließend während 30 min 4ml (68,6mmol) wasserfreies Ethanol zugetropft, so daß sich die Lösung am Ende der Reaktion entfärbte. Man verdampfte den Ammoniak, versetzte den Rückstand mit 12,1ml verdünnter Essigsäure (1,1ml Eisessig auf 11ml Wasser) und extrahierte dreimal mit je 30ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Lösungen wusch man dreimal mit Wasser und trocknete mit Magnesiumsulfat. Der vom Lösungsmittel befreite Rückstand wurde durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 : 3; 0,1l/min) gereinigt und ergab 0,26g (62,3%) rac-3a, das aus einem Gemisch Hexan/Ethanol = 5:1 umkristallisiert wurde (0,25g; 59,9%). - Schmp. 120 -

124°C; Lit.[77] : 117 - 121°C (Methanol); Lit.[136]: 106 - 107°C (Methanol). - IR (KBr) : 3480 (m, Alkohol), 3040 (w, C=C-H), 1695 (m, Enolether), 1670cm^{-1} (m, C=C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,21 (t, J = 6,8Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 0,90 - 2,95 (m, 22H, Methin- und Methylen-H, sowie OH), 3,55 (s, 3H, Methylgrp an O), 3,78 (t, J = 8,4Hz, 1H, 17-H), 4,62 - 4,66 (m, 1H, 2-H)[119].

6.2.7. Darstellung von (±)-13-Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17-on (rac-2a) [65]

Nach genau derselben Vorschrift, wie für die optisch aktive Verbindung beschrieben (s. Abschnitt 6.1.8.) wurden 0,36g (1,19mmol) rac-3a (s. Abschnitt 6.2.6.) umgesetzt und ergaben 0,27g (75,5%) umkristallisiertes rac-2a. - Schmp. 158 - 163°C (Methanol); Lit.[77] : 152 - 160°C(Methanol); Lit.[136]: 160 - 162°C (Methanol). - Die IR- (KBr) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) stimmten mit denjenigen von 2a (s. Abschnitt 6.1.8.) überein.

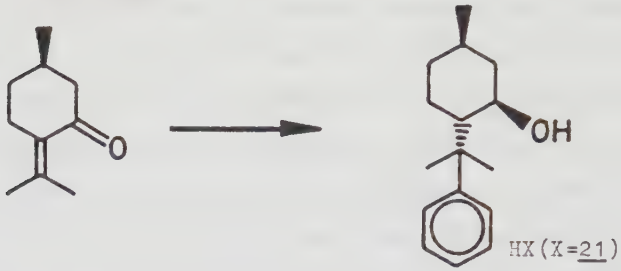
6.2.8. Darstellung von (±)-Norgestrel (rac-1a) [65), 69)]

Unter einer Stickstoffatmosphäre löste man 0,18g (1,64mmol) Kalium-tert.-butylat in 15ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und leitete in die auf -10°C gekühlte Mischung 1h lang trockenes Acetylen ein. Dann tropfte man eine Lösung von 0,23g (0,77mmol) rac-2a (s. Abschnitt 6.2.7.) in 10ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu und leitete weitere 3h lang Acetylen ein. Laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 3) verlief die Umsetzung jedoch nicht vollständig, sondern blieb bei einem ca. 1 : 1 Gemisch des Ketons rac-2a und des Ethinylierungsproduktes stehen. Man goß den Ansatz in 25ml kaltes Wasser und extrahierte viermal mit je 30ml Essigester. Die vereinigten organischen Lösungen wusch man dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und setzte nach dem Eindampfen den Rückstand nach der in Abschnitt 6.1.9. beschriebenen Methode erneut um.

In eine Lösung von 0,12g (17,3mmol) Lithium in 10ml Ethylendiamin leitete man 1h lang Acetylen ein, tropfte dann die Lösung des Rohproduktes in 12ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu und leitete weitere 2,5h Acetylen ein, bis die Umsetzung laut DC (Bedingung s.o.) vollständig war. Aufarbeitung und Enoletherspaltung erfolgte wie in Abschnitt 6.1.9. beschrieben. Man erhielt 0,16g (66,8%) rac-1a nach Säulenchromatographie. - Schmp. 206 - 208°C und nach Umkristallisieren aus Methanol 0,13g (54,3%). - Schmp. 206 - 208°C;

Lit.[77] : 205 - 207°C (Methanol); Lit.[83] : 204 - 206°C (Aceton/Hexan). - UV (Methanol): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 240,5nm (16900); Lit.[77] : 241nm (16700) in Ethanol; Lit.[83] : 239nm (17350) in Ethanol. - IR (KBr) : 3340 (s, Alkohol), 3270 (s, C≡C-H), 3040 (w, C=C-H), 1650 und 1620cm^{-1} (jeweils s, α,β-ungesättigtes Sechsringketon). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (t, J = 7,4Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 1,98 (s, 1H, OH), 0,80 - 2,54 (m, 22H, Methin- und Methylen-H), 2,60 (s, 1H, Ethinyl-H), 5,83 (breites s, 1H, 4-H); Lit.[83] : 1,00 (t, J = 6Hz, 3H, Ethylmethyl-H), 2,04 (s, 1H, OH), 2,56 (s, 1H, Ethinyl-H), 5,82 (breites s, 1H, 4-H). Die IR- (KBr) und ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) waren mit denjenigen von 1a identisch.

6.3. Darstellung der chiralen Hilfskomponente (1R,2S,5R)-2-(1-Methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexanol (HX; X= 21) [4]



Aus 120,5g (0,77mol) Brombenzol und 18,9g (0,78mol) Magnesiumspänen bereitete man in 550ml wasserfreiem Ether eine 1,4M etherische Phenylmagnesiumbromidlösung. Diese Lösung tropfte man bei 0°C zu einer Mischung aus 139,0g (0,639mol) technischem (70proz.) Pulegon (Fa. Fluka) und 15,5g (81,4 mmol) Kupfer-(I)-jodid in 260ml wasserfreiem Ether. Unter Erwärmen auf Raumtemp. ließ man 14h rühren. Dann goß man die Suspension vorsichtig in 800ml eiskalte gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung und rührte kräftig 6h lang. Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige dreimal mit je 200ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen solange mit wenig gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, bis diese sich nicht mehr blau färbte. Die mit Magnesiumsulfat getrocknete organische Phase befreite man i.Vak. vom Lösungsmittel. Anschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 100°C/0,2Torr) ergab 161,6g Rohprodukt.

Zur Isomerisierung löste man dieses in 550ml (0,77mol) 10 proz. ethanolischer Kaliumhydroxidlösung und erhitzte 1h auf 70°C. Nach dem Abkühlen destillierte man das Ethanol

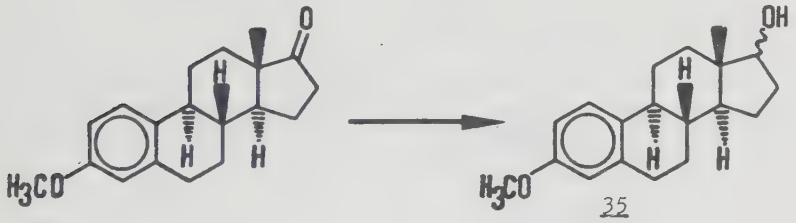
i.Vak. einer Wasserstrahlpumpe weitgehend ab. Den Rückstand versetzte man mit 250ml Wasser und neutralisierte die eisgekühlte Lösung mit 20proz. Schwefelsäure. Die wäßrige Lösung wurde dreimal mit jeweils 250ml Ether extrahiert, die vereinigten etherischen Lösungen mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 100°C/0,2Torr) erhielt man 155,5g isomerisiertes Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung reduziert wurde.

Hierzu nahm man es mit 550ml Isopropanol auf und tropfte die Lösung in eine kräftig gerührte Suspension aus 92g (4mol) Natrium in 2,2l siedendem Toluol. Die entstandene Mischung wurde 12h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. vernichtete man überschüssiges Natrium, indem man langsam eine verdünnte wäßrige Natriumdihydrogenphosphatlösung zutropfte. Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige noch zweimal mit je 100ml Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr (Badtemp. 110°C/0,1Torr) destilliert. So erhielt man 146,3g rohen Alkohol, der durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester= 10 : 1; 0,1l/min; einmal Recycling) gereinigt wurde und 73,2g (48,8%) 8-Phenylmenthol (HX; X= 21) ergab. - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= -30,4° (c= 0,998 in $CHCl_3$), $\{\alpha\}_{589}^{20}$= -25,6° (c= 1,039 in Ethanol); Lit. [4] : $\{\alpha\}_{589}$= +26,3° (c= 2,30 in

Ethanol). - IR (Film) : 3560 und 3420 (m, OH), 3090, 3060 und 3020 (w, C=C-H), 1605 (w, Aromat), 760 und 700cm^{-1} (s, Phenyl). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,86 (d, J = 5,0 Hz, 3H, Methylgrp. an C-5), 1,30 und 1,43 (jeweils s, 6H, diastereotope Methylgrpp. an C-7), 1,00 - 2,00 (m, 9H, aliphatische H und OH), 3,50 (dt, J_{ae}= 3,5Hz, J_{aa}= 10,5Hz, 1H, 1-H), 7,05 - 7,40 (m, 5H, arom. H).

6.4. Partialsynthese von (-)-Norethindron (1b)

6.4.1. Darstellung von (+)-Östradiol-3-methylether (35)

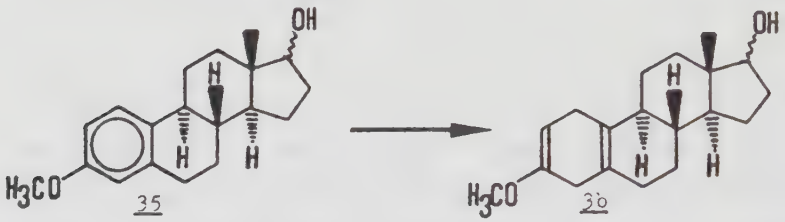


35

Man löste 1,3g (4,57mmol) Östronmethylether[137] in 200ml wasserfreiem Ether, gab 0,13g (3,47mmol) Lithiumaluminiumhydrid zu und beschallte (35 kHz) vier Minuten bei Raumtemp.. Danach war laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 3) die Umsetzung vollständig. Man kühlte die Reaktionsmischung mit einem Eisbad und tropfte langsam ca. 5ml Wasser zu, bis alles Lithiumaluminiumhydrid vernichtet war. Dann dekantierte man die etherische Lösung ab, behandelte den Rückstand noch dreimal unter kräftigem Rühren mit Ether und trocknete die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat. Nach Abziehen des Ethers im Vak. erhielt man 1,3g (99%) 35, der ohne Reinigung weiter umgesetzt werden konnte. Zur Bestimmung der spektroskopischen Daten kristallisierte man eine Probe aus Ether/Pentan = 1:1 um. - Schmp. 108 - 109°C; Lit.[138]: 120 -121,5°C (Ethanol). - $\{\alpha\}_{589}^{22}$= +79,4° (c= 0,498 in $CHCl_3$); Lit.[138]: $\{\alpha\}_{589}^{22}$= +77,4° (c= 1,68 in $CHCl_3$). - UV (Methanol) : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 278 (2030), 286nm (1920); Lit.[138]: 278 (1930), 286,5nm (1780) in Ethanol. - IR (KBr):

3480 (s, Alkohol), 1615 und 1580cm^{-1} (s bzw. m, Aromat).

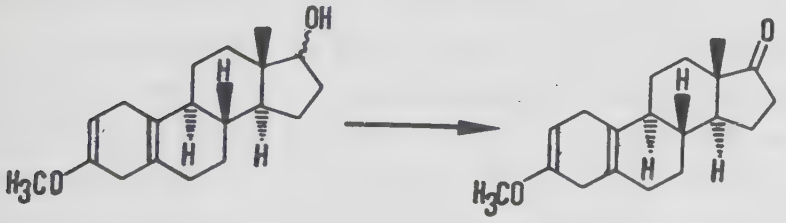
6.4.2. Darstellung von (+)-3-Methoxy-2,5(10)-östradien-17-ol (3b)[138]



Bei -35°C löste man in 150ml flüssigem Ammoniak 0,62g (90 mmol) Lithium, gab eine Lösung von 1,3g (4,54mmol) Östradiol-3-methylether (s.Abschnitt 6.4.1.) in 50ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu und tropfte langsam 6,2ml (170mmol) wasserfreies Ethanol zu. Danach rührte man noch ca. 30 Minuten, bis sich die Lösung entfärbte. Der Ammoniak wurde durch Erwärmen mit einem Wasserbad verdampft, der Rückstand mit 50ml Eiswasser und 50ml Dichlormethan versetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man dreimal mit Wasser, trocknete mit Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel i.Vak. ab. Das zurückgebliebene Rohprodukt (2,04g) wurde aus Petrolether/Ethanol = 5:1 umkristallisiert und ergab 1,06g (80,5%) 3b. - Schmp. 114 -

115°C; Lit.[139]: 110 - 112°C; Lit.[138]: 118 - 119,5°C (Petrolether/Ethanol = 5:1). - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +112,2° (c= 0,987 in Dioxan), $\{\alpha\}_{589}^{25}$= +110,3° (c= 0,997 in $CHCl_3$); Lit.[140]: $\{\alpha\}_{589}$= +112° (in $CHCl_3$); Lit.[138]: $\{\alpha\}_{589}^{25}$= +112,7° (in $CHCl_3$). - IR (KBr) : 3340 (s, Alkohol), 1695 und 1670cm^{-1} (jeweils m, C=C).

6.4.3. Darstellung von (+)-3-Methoxy-2,5(10)-östradien-17-on (2b)[141]

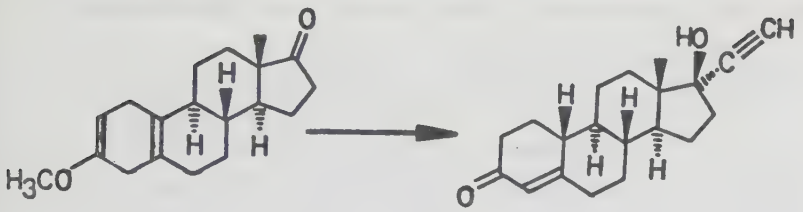


3b 2b

Eine Lösung aus 1,0g (3,47mmol) 3b (s. Abschnitt 6.4.2.), 0,8g (3,92mmol) Aluminiumisopropylat und 6,04ml (67mmol) 2-Butanon in 20ml wasserfreiem Benzol kochte man unter einer Stickstoffatmosphäre 15h unter Rückfluß. Nachdem die Mischung abgekühlt war, tropfte man 8ml 5proz. wäßrige Natronlauge, die mit einer katalytischen Menge Di-tert.-butyl-p-kresol versetzt war, zu und rührte 5 Minuten. Dann trennte man die Phasen, extrahierte die wäßrige noch dreimal mit Benzol, wusch die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit Wasser

und einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung. Von der mit Magnesiumsulfat getrockneten Lösung zog man das Benzol und das überschüssige 2-Butanon i.Vak. einer Wasserstrahlpumpe ab und unterzog den festen Rückstand einer Trennung durch Säulenchromatographie (Petrolether/ Essigester = 10 : 2; 100g Kieselgel). Man kristallisierte aus Methanol um und erhielt 0,63g (63,1%) 2b. - Schmp. 136 - 139°C; Lit.[140]: 134 - 141°C; Lit.[142]: 141 - 141,5°C; Lit.[140]: 131 - 133°C; Lit.[140]: 128 - 131°C. - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +204,1° (c= 1,050 in Dioxan), $\{\alpha\}_{589}^{20}$= +209,3° (c= 1,001 in $CHCl_3$); Lit.[140]: $\{\alpha\}_{589}$= +199° (c= 1 in $CHCl_3$). - CD (c= 0,194 in Dioxan): $\Theta(\lambda)$ = 10350 (302nm). - IR (KBr) : 3050 (w, C=C-H), 1730 (s, Fünfringketon), 1695 und 1665cm^{-1} (jeweils m, C=C).

6.4.4. Darstellung von (-)-Norethindron (1b) [69]



2b 1b

Unter einer Stickstoffatmosphäre löste man 0,48g (4,26mmol) Kalium-tert.-butylat in 15ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, kühlte auf -10°C und leitete 1h lang Acetylengas in die Lösung ein. Während 10 Minuten tropfte man dann eine Lösung von 0,52g (1,82mmol) 2b (s. Abschnitt 6.4.3.) in 6ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu, worauf eine weitere Stunde bei -10°C Acetylengas eingeleitet wurde. Die Reaktionsmischung trug man in 75ml eiskaltes Wasser ein und extrahierte dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Lösungen wusch man mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete mit Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. So erhielt man 0,53g Rohprodukt. Laut DC (Petrolether/Essigester = 10 : 3) war die Umsetzung vollständig. Auch das IR-Spektrum (KBr) ließ keine Ketonschwingung mehr erkennen.

Das Rohprodukt wurde in 25ml Methanol aufgenommen, mit 7,6 ml Wasser und 2ml konz. Salzsäure versetzt und 2h auf 60 - 70°C erhitzt. Dann versetzte man mit 80ml Wasser, extrahierte die Lösung fünfmal mit Ether/Toluol = 1:1, wusch die ver-

einigten organischen Lösungen mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutral und noch zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete mit Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel i.Vak. ab. Nach Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester = 1 : 1, 40g Kieselgel) und Umkristallisieren aus Essigester verblieben 0,41g (75,5%) 1b. - Schmp. 203 - 205°C; Lit.[143]: 204 - 208°C (Dichlormethan/Ether); Lit.[144]: 203 - 204°C (Essigester). - $\{\alpha\}_{589}^{20}$= -22,8°, $\{\alpha\}_{436}^{20}$= -90,5° (c= 0,984 in $CHCl_3$); Lit.[144]: $\{\alpha\}_{589}^{20}$= -25° (in $CHCl_3$). - CD (c= 0,207 in Dioxan): $\theta(\lambda)$ = -526 (257), -3352 (320), -4268 (331), -3424 (344), -1262 (360nm; Schulter). - UV (Ethanol): $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 240nm (16230); Lit.[144]: 240nm (17380) in Ethanol. - IR (KBr) : 3340 (m, Alkohol), 3280 (m, C≡C-H), 1650 (s, konjugiert ungesättigtes Sechsringketon), 1615cm^{-1} (m, C=C).

LITERATURVERZEICHNIS und ANMERKUNGEN

1) V. Petrow, Chem. Rev. 70 (1970) 713 und dort zitierte Patentliteratur

2) 2a) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank und G. Dürner, Liebigs Ann. Chem. 1982 1999.

2b) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, H. Baier, F. Adam und G. Dürner, Angew. Chem. 92 (1980) 1062.

2c) G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, H. Stark, H. Baier und G. Dürner, Liebigs Ann. Chem. 1981 2335.

2d) G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz und G. Dürner, Angew. Chem. 92 (1980) 1060.

3) 3a) C. Rufer, H. Kosmol, E. Schröder, K. Kieslich und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. 702 (1967) 141.
Für das entsprechende Racemat siehe:
3b) H. Smith, G. A. Huges, G. H. Douglas, G. R. Wendt, G. C. Buzby, R. A. Edgren, J. Fisher, T. Foell, B. Gadsby, D. Hartley, D. Herbst, A. B. A. Jansen, K. Ledig, B. J. McLoughlin, J. McMenamin, T. W. Pattison, P. C. Phillips, R. Rees, J. Siddall, J. Siuda, L. L. Smith, J. Tokolics und D. H. P. Watson, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1964 4472.

4) 4a) E. J. Corey und H. E. Ensley, J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 6908.

4b) H. E. Ensley, C. A. Parnell und E. J. Corey,

J. Org. Chem. 43 (1978) 1610.

5) U. Schwartz, Dissertation, Univ. Frankfurt am Main 1980.

6) G. Stork und A. R. Schoofs, J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 5081.

7) L. M. Jackman und B. C. Lange, Tetrahedron 33 (1977) 2737.

8) 8a) A. McL. Mathieson, Tetrahedron Lett. 1965 4137.
8b) R. Schmierer, Dissertation, Univ. Stuttgart 1980.
8c) W. B. Schweizer und J. D. Dunitz, Helv. Chim. Acta 65 (1982) 1547.

9) V. Prelog und G. Helmchen, Helv. Chim. Acta 55 (1972) 2581.

10) W.-D. Stohrer, Angew. Chem. 95 (1983) 642.

11) 11a) G. Quinkert, F. Adam und G. Dürner, Angew. Chem. 94 (1982) 866; Angew. Chem. Suppl. 1982 1777.
11b) F. Adam, Dissertation, Univ. Frankfurt am Main 1982.

12) Käufliches (E)-1,4-Dichlor-2-buten (Eastman) war zu ca. 10% durch das Z-Isomere verunreinigt. Das reine E-Isomere ließ sich durch Destillation an einer Drehbandkolonne oder durch fraktioniertes Ausfrieren gewinnen. Längerdauernder Umgang mit den Verbindungen hat in einigen Fällen zu Allergien geführt.

13) Die Begriffe „optische Reinheit" und „Enantiomerenüberschuß" verstehen sich in der Definition von Lit. 14, S. 10.

14) J. D. Morrison und H. S. Mosher, Asymmetric Organic Reactions, American Chemical Society, Washington, D. C. 1976

15) E. L. Eliel, Tetrahedron 30 (1974) 1503

16) R. W. Kierstead, R. P. Linstead und B. C. Weedon, J. Chem. Soc. 1952 3610; 3616.

17) S. Danishefsky, Acc. Chem. Res. 12 (1979) 66.

18) S. Danishefsky, G. Rovnyak und R. Cavanaugh, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1969 636.

19) 19a) S. Danishefsky und R. K. Singh, J. Org. Chem. 40 (1975) 2969.
19b) idem , J. Org. Chem. 40 (1975) 3807.
19c) idem , J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 3239.

20) S. Danishefsky und G. Rovnyak, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972 821.

21) 21a) G. Rovnyak, Thesis, Univ. Pittsburgh 1970.
21b) s. Lit. 19b)

22) Die Darstellung von 17 aus 19a ist ausführlich beschrieben in Lit. 2c) und Lit. 5).

23) W.-D. Weber, Dissertation, Univ. Frankfurt am Main 1978.

24) s. Lit. 25a).

25) 25a) H. G. Schmalz, Diplomarbeit, Univ. Frankfurt am Main 1983.
25b) H. G. Schmalz, geplante Dissertation.
25c) E. Walzer, geplante Diplomarbeit.

26) Über die Verwendung von α-Trimethylsilylvinylketonen als Michaelakzeptoren s. Lit. 27).

27) 27a) R. K. Boeckman jr., Tetrahedron 39 (1983) 925.
27b) G. Stork und J. Singh, J. Am. Chem. Soc. 96 (1974) 6181.
27c) R. K. Boeckman jr., J. Am. Chem. Soc. 96 (1974) 6179.
27d) idem , J. Am. Chem. Soc. 95 (1973) 6867.

27e) G. Stork und B. Ganem, J. Am. Chem. Soc. 95 (1973) 6152.

28) s. Tab. 1 von Lit. 27a).

29) s. Lit. 27a) und Lit. 27c).

30) s. Lit. 27b) und Lit. 27e).

31) Über die Verwendung von Enolacetaten bei der Michaeladdition und Alkylierung s. Lit. 32).

32) 32a) H. O. House und M. J. Umen, J. Org. Chem. 38 (1973) 1000.

32b) H. O. House und B. M. Trost, J. Org. Chem. 30 (1965) 2502.

33) Zur Spaltung von Silylenolethern mit Methyllithium s. Lit. 34).

34) 34a) H. O. House, M. Gall und H. D. Olmstead, J. Org. Chem. 36 (1971) 2361.

34b) G. Stork und P. F. Hudrlik, J. Am. Chem. Soc. 90 (1968) 4462.

35) Über die Michaelreaktion mit Silylenolethern unter Katalyse von Titantetrachlorid s. Lit. 36), unter Katalyse von $TiCl_4/Ti(OR)_4$ s. Lit. 37) und mit Nitroolefinen als Michaelakzeptoren s. Lit. 38).

36) 36a) K. Narasaka, K. Soai, Y. Aikawa und T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49 (1976) 779.

36b) K. Narasaka, K. Soai und T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1974 1223.

37) P. A. Grieco und Y. Ohfune, J. Org. Chem. 43 (1978) 2720

38) M. Miyashita, T. Yanami und A. Yoshikoshi, J. Am. Chem. Soc. 98 (1976) 4679.

39) Über die Aldolreaktion mit Silylenolethern unter Katalyse von Titantetrachlorid s. Lit. 40), unter Katalyse von quartären Ammoniumfluoriden s. Lit. 41) und unter Zusatz von Zink-(II)-bromid s. Lit. 42).

40) 40a) E. Nakamura und I. Kuwajima, J. Am. Chem. Soc. 99 (1977) 961.

40b) T. Mukaiyama, K. Banno und K. Narasaka, J. Am. Chem. Soc. 96 (1974) 7503.

41) 41a) R. Noyori, K. Yokoyama, J. Sakata, I. Kuwajima, E. Nakamura und M. Shimizu, J. Am. Chem. Soc. 99 (1977) 1265.

41b) E. Nakamura, M. Shimizu und I. Kuwajima, Tetrahedron Lett. 1976 1699.

42) H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi und H. D. Olmstead, J. Am. Chem. Soc. 95 (1973) 3310.

43) Über die Alkylierung von Silylenolethern unter Katalyse von Titantetrachlorid s. Lit. 44), unter Katalyse von Zink-(II)-bromid s. Lit. 45) und unter Katalyse von quartären Ammoniumfluoriden s. Lit. 46).

44) 44a) M. T. Reetz und W. F. Maier, Angew. Chem. 90 (1978) 50.

44b) T. H. Chan, I. Paterson und J. Pinsonnault, Tetrahedron Lett. 1977 4183.

45) I. Paterson, Tetrahedron Lett. 1979 1519.

46) 46a) I. Kuwajima und E. Nakamura, J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 3257.

46b) I. Kuwajima, E. Nakamura und M. Shimizu, J. Am. Chem. Soc. 104 (1982) 1025.

47) s. Lit. 36a).

48) s. Lit. 40a).

49) Durch Abfangen des Enolatanions mit Chlortrimethylsilan (s. Abschnitt 6.2.2.1.) kannte man die hohe Regioselektivität dieser Reaktion.

50) R. L. Funk und K. P. C. Vollhardt, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 5253.

51) 51a) L.-F. Tietze und T. Eicher, Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1981, S. 384.

51b) I. Fleming und I. Paterson, Synthesis 1979 736.

52) Über die Darstellung und Verwendung von Silylenolethern sind zwei Übersichtsartikel erschienen:s.Lit.53).

53) 53a) P. Brownbridge, Synthesis 1983 1 und 85.

53b) I. Fleming, Chimia 34 (1980) 265.

54) Weitere Methoden entnehme man Tab. 1 von Lit. 53a).

55) H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall und H. D. Olmstead, J. Org. Chem. 34 (1969) 2324.

56) s. Lit. 34b).

57) R. D. Miller und D. R. McKean, Synthesis 1979 730.

58) 58a) J. C. Scaiano, Chem. Phys. Lett. 73 (1980) 319.

58b) K. Uji-Ie, K. Kikuchun und H. Kokubun, J. Photochem. 10 (1979) 145.

58c) P. K. Das, M. V. Encines, R. D. Small jr. und J. C. Scaiano, J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 6965.

58d) P. G. Wagner, Pure Appl. Chem. 49 (1977) 259.

58e) R. Haag, J. Wirz und P. G. Wagner, Helv. Chim. Acta 60 (1977) 2595.

58f) P. G. Sammes, Tetrahedron 32 (1976) 405.

58g) N. G. Yang und C. Rivas, J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 2213.

59) Die Verknüpfung der C-Atome C-7 mit C-9 und C-8 mit C-6 ist aus Gründen des Molekülbaus auszuschließen.

60) s. Lit. 58b).

61) s. Lit. 58e).

62) H. Baier, Diplomarbeit, Univ. Frankfurt am Main 1980.

63) 63a) B.-H. Han und P. Boudjouk, J. Org. Chem. 47 (1982) 5030.

63b) idem , J. Org. Chem. 47 (1982) 571.

63c) idem , Tetrahedron Lett. 1982 1643.

63d) P. Boudjouk, B.-H. Han und K. R. Anderson, J. Am. Chem. Soc. 104 (1982) 4992.

63e) C. Pétrier, A. L. Gemal und J.-L. Luche, Tetrahedron Lett. 1982 3361.

63f) O. Repič und S. Vogt, Tetrahedron Lett. 1982 2729.

63g) P. Boudjouk und B.-H. Han, Tetrahedron Lett. 1981 3813.

63h) B.-H. Han und P. Boudjouk, Tetrahedron Lett. 1981 2757.

63i) T. Kitazume und N. Ishikawa, Chem. Lett. 1981 1679.

63j) D. S. Kristol, H. Klotz und R. C. Parker, Tetrahedron Lett. 1981 907.

63k) S. Raucher und P. Klein, J. Org. Chem. 46 (1981) 3558.

63l) K. S. Suslick, P. F. Schubert und J. W. Goodale, J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 7342.

63m) J. P. Lorimer und T. J. Mason, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1980 1135.

63n) J.-L. Luche und J. C. Damiano, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 7926.

63o) S. Moon, L. Duchin und J. V. Cooney, Tetrahedron Lett. 1979 3917.

63p) A. J. Fry, G. S. Ginsburg und R. A. Parente, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1978 1040.

63q) A. J. Fry und D. Herr, Tetrahedron Lett. 1978 1721.

63r) K. Sjoberg, Tetrahedron Lett. 1966 6383.

63s) S. Prakash und J. D. Pandey, Tetrahedron 21 (1965) 903.

64) Zum Vergleich s. Reduktion von Dehydrocöstronmethylether in Abschnitt 5.6.2. von Lit. 2c).

65) s. Lit. 3a).

66) Die Bildung von 9ß-Epimeren während der Reduktion der Styroldoppelbindung läßt sich durch Anilin unterdrükken. Hierzu s. Lit. 67).

67) K. Junghans, Chem. Ber. 109 (1976) 395.

68) E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975 2647.

69) 69a) H. J. J. Loozen und M. S. de Winter, Recl. J. R. Netherlands Chem. Soc. 99 (1980) 311.

69b) F. B. Colton, L. M. Nystead, B. Riegel und A. L. Raymond, J. Am. Chem. Soc. 79 (1957) 1123.

70) s. Lit. 2a).

71) Zur Oktantenregel s. Lit. 72).

72) W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moskowitz, K. Klyne und C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 4013.

73) 73a) H. Ripperger, Z. Chem. 17 (1977) 250.
73b) D. N. Kirk und W. Klyne, J. Chem. Soc. Perkin I 1974 1076.

74) 74a) T. Reichstein und C. Meystre, Helv. Chim. Acta 22 (1939) 728.
74b) H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg und A. Serini, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 71 (1938) 1024.

75) Eine Fernrecherche in maschinenlesbaren CAS-Diensten (SDC-Search-Service, Orbit IV) hat für die Zeit vom 1.Jan.1967 bis 6. Okt.1983 fünf Mitteilungen über Totalsynthesen von 1a registriert (s. Lit. 3a), 78), 79) und 85a)). Eine weitere Totalsynthese von 1a wurde in den gedruckten Diensten bei einer Suche für die Zeit vom 1.Jan.1960 bis 31.Dez.1966 gefunden: Roussel-UCLAF, Neth. Appl. 6,414,702, 18.Juni 1965 {Chem. Abstr. 63 (1965) 18222}. Ein CD-Baustein wird durch Enantiomerentrennung von seinem unbrauchbaren Antipoden befreit (Gesamtausbeute an 1a bezogen auf 2-Ethyl-1,3-cyclopentandion <0,3%). Die Synthese gehört daher der 2. Kategorie an und wurde nicht besprochen. Die erste Synthese von rac-1a stammt aus dem Jahr 1960 (s. Lit. 1).

76) I. N. Nazarov, I. V. Torgov und G. N. Verkholetova, Dokl. Akad. Nauk SSSR 112 (1957) 1067.

77) s. Lit. 3b).

78) 78a) Steroid Hormone Group, Hua Hsueh Hsueh Pao (= Acta Chim. Sinica) 37 (1979) 1.
78b) Steroid Hormone Group, Hua Hsueh Tung Pao 1976 279.

79) Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel (Erf. G. Saucy), Ger., Offen. 1,806,410, 19.Juni 1969 {Chem. Abstr. 71 (1969) 81636c}

80) Eine Fernrecherche in maschinenlesbaren CAS-Diensten (17.8.1983) nach der Struktur (VIII) ergab drei Zitate (s. Lit. 81)), von denen jedoch keine die Darstellung der optisch aktiven Verbindung behandelt.

81) 81a) Hoffmann-La Roche, Inc., USA (Erf. G. Saucy), U.S.-Pat. 450693 (9.März 1976) {Chem. Abstr. 84 (1976) 180478c}.

81b) Hoffmann-La Roche, Inc., USA (Erf. G. Saucy), U.S.-Pat. 450708 (9.März 1976) {Chem. Abstr. 84 (1976) 180477b}.

81c) M. Rosenberger, D. Andrews, F. DiMaria, A. J. Duggan und G. Saucy, Helv. Chim. Acta 55 (1972) 249.

82) G. Saucy und R. Borer, Helv. Chim. Acta 54 (1971) 2121.

83) M. Rosenberger, T. P. Fraher und G. Saucy, Helv. Chim. Acta 54 (1971) 2857.

84) s. Lit. 81c).

85) 85a) G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef und R. Wiechert, Angew. Chem. 87 (1975) 413.

85b) Z. G. Hajos und D. R. Parrish, J. Org. Chem. 38 (1973) 3244.

85c) s. Lit. 3b).

85d) P. E. Schulze und H. Pfeiffer, Ger., Offen. 1,096,354 (1961) {Chem. Abstr. 55 (1961) 27440 }.

86) 86a) Z. G. Hajos und D. R. Parrish, J. Org. Chem. 39 (1974) 1615.

86b) U. Eder, G. Sauer und R. Wiechert, Angew. Chem. 83 (1971) 492.

87) 87a) s. Lit. 86a).

87b) K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi und C. Kratzky, Helv. Chim. Acta 61 (1978) 3108.

88) s. Lit. 85a).

89) s. Lit. 85d).

90) H. Schick, G. Lehmann und G. Hilgetag, Chem. Ber. 102 (1969) 3238.

91) 91a) s. Lit. 25).

91b) S. Groß, geplante Dissertation, Univ. Frankfurt am Main.

92) s. Lit. 91b).

93) 93a) B. J. Fitzsimmons und B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 6123.

93b) R. C. Anderson und B. Fraser-Reid, Tetrahedron Lett. 1977 2865.

93c) D. R. Hicks und B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1976 869.

93d) R. C. Anderson und B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 3870.

94) T. Mukaiyama, Angew. Chem. 88 (1976) 111.

95) 95a) T. Mukaiyama, T. Takeda und M. Osaki, Chem. Lett. 1977 1165.

95b) T. Mukaiyama, T. Takeda und K. Fujimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. 51 (1978) 3368.

95c) T. Mukaiyama, K. Fujimoto und T. Takeda, Chem. Lett. 1979 1207.

95d) T. Mukaiyama, K. Fujimoto, T. Hirose und T. Takeda, Chem. Lett. 1980 635.

95e) T. Mukaiyama, Y. Hirako und T. Takeda, Chem. Lett. 1978 461.

96) Auch andere Aldehyde wurden verwandt.

97) 97a) E. J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 87 (1965) 1353.

97b) E. J. Corey und M. Jautelat, J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 3912.

98) s. Lit. 95b).

99) J. Mulzer und M. Kappert, Angew. Chem. 95 (1983) 60; Angew. Chem. Suppl. 1983 23.

100) 100a) M. J. DeVos und A. Krief, Tetrahedron Lett. 1983 103.

100b) ibid., Tetrahedron Lett. 1979 1515.

100c) ibid., " " 1979 1511.

100d) M. J. DeVos, J. M. Denis und A. Krief, Tetrahedron Lett. 1978 1847.

100e) M. Sevrin, L. Hevesi und A. Krief, Tetrahedron Lett. 1976 3915

100f) M. J. Devos, L. Hevesi, P. Bayet und A. Krief, Tetrahedron Lett. 1976 3911.

101) s. Lit. 100a).

102) s. S. 241ff von Lit. 14).

103) 103a) A. L. Bednowitz und B. Post, Acta Crystallogr., Sect. A 21 (1966) 566.

103b) C. J. Brown, Acta Crystallogr., Sect. A 21 (1966)1.

104) s. Lit. 8c)

105) 105a) T. Aratani, Y. Yoneyoshi und T. Nagase, Tetrahedron Lett. 1977 2599.

105b) **idem** , Tetrahedron Lett. 1975 1707.

105c) T. Aratani, Y. Nakanishi und H. Nozaki, Tetrahedron 26 (1970) 1675.

106) 106a) A. Nakamura, A. Konishi, Y. Tatsuno und S, Otsuka, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 3443.

106b) A. Nakamura, A. Konishi, R. Tsujitani, M. Kudo und S. Otsuka, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 3449.

106c) Y. Tatsuno, A. Konishi, A. Nakamura und S. Otsuka, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1974 588.

107) Der höher-homologe Diethylester ist von K. C. Murdock und R. A. Angier, J. Org. Chem. 27 (1962) 2395 beschrieben worden.

108) 108a) $Eu(TFC)_3$ = Tris{3-(trifluormethylhydroxymethylen)-d-campherato}europium-(III).

108b) Man vergleiche mit dem entsprechenden Experiment mit rac-12b (s. Abschnitt 6.2.1.3.). Die Auflösung wurde durch Lorenz-Gauß-Transformation (s. Lit. 110)) verbessert.

109) Die authentische Probe war durch Enantiomerentrennung (s. Abschnitt 6.1.2.2. von Lit. 2a)) aus rac-12a gewonnen worden.

110) R. R. Ernst, Adv. Magn. Reson. 2 (1966) 59.

111) Die andere Hälfte enthielt im wesentlichen 24b (s. Abschnitt 6.1.1.2.)

112) E. A. Abraham, Tetrahedron Lett. 1974 1393.

113) Entkopplungsexperimente: Einstrahlen in 0,92 (t): Vereinfachung bei 1,56 - 1,70 (m); Einstrahlen in 1,56-1,70 (m): Vereinfachung bei 0,92 (t→s), 1,80 - 1,88 (m), 2,03 - 2,18 (m), 2,52 - 2,55 (m); Einstrahlen in 1,80 - 1,88 (m): Vereinfachung bei 1,56 - 1,70 (m) und 2,48 - 2,55 (m); Einstrahlen in 2,03 - 2,18 (m): Vereinfachung bei 2,32 - 2,55 (m); Einstrahlen in 2,32 - 2,47 (m): Vereinfachung bei 2,03 - 2,18 (m) und 2,48-2,55 (m); Einstrahlen in 2,48 - 2,55 (m): Vereinfachung bei 1,56 - 1,17 (m), 1,80 - 1,88 (m), 2,03 - 2,18 (m) und 5,80 (ddd→m); Einstrahlen in 5,80 (ddd): Vereinfachung bei 2,48 - 2,55 (m), 5,06 (d→m) und 5,13 (d→m).

114) Die errechneten Peakflächen wurden mit der UV-Extinktion der jeweiligen Verbindung bei der verwandten Wellenlänge korrigiert.

115) Entkopplungsexperiment: Einstrahlen in 0,83 (t): Vereinfachung bei 1,40 (dq→d) und 1,55 (dq→d).

116) Entkopplungsexperimente: Einstrahlen in 0,82 (t): Vereinfachung bei 1,41 (dq→d) und 1,76 (dq→d); Einstrahlen in 1,41 (dq): Vereinfachung bei 0,82 (t→m) und 1,76 (dq→m); Einstrahlen in 1,76 (dq): Vereinfachung bei 0,82 (t→m) und 1,41 (dq→m).

117) Die genaue Zusammensetzung des Gemisches kann nicht angegeben werden. Im HPLC erscheint das Gemisch über einen weiten Polaritätsbereich (sowohl verschiedene flüssige wie feste Phasen wurden getestet) als einheitliches Signal. Lediglich unter der Bedingung (Methanol/Wasser = 2 : 1; µ-Bondapak-Phenyl; 2ml/min; Refraktometer) erkannte

man eine schwach ausgeprägte Schulter (vergleiche Abschnitt 6.2.5.). Im ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) lagen die OH-Signale mitten in Multipletts, so daß man über das Integral keine exakte Aussage machen konnte. Das GC (3% XE 60, 270°C) von rac-4 läßt ebenfalls nur einen Peak mit schwacher Schulter erkennen. Auf die Trennung des Gemisches wurde verzichtet, da alle Isomeren nach Birch-Reduktion und Oppenauer-Oxidation das selbe Produkt 2a bzw. rac-2a ergaben.

118) Die Reaktionsvorschrift ist abgesehen von der Verwendung von Kalium für die Reduktion der Styroldoppelbindung identisch mit der Vorschrift in Lit. 3a), obwohl dort das reine Isomere 5(17β-OH) reduziert wurde.

119) Die Verbindung 3a bzw. rac-3a war nicht sehr stabil. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) einer Substanzprobe von rac-3a, die drei Tage bei Raumtemp. aufbewahrt worden war, zeigte auch das Signal des α-C-Protons eines α,β-ungesättigten Ketons (5,47ppm), das durch Enoletherspaltung und Isomerisierung entstanden war.

120) Alle Literaturdaten beziehen sich auf das reine 3a (17β-OH). s. Lit. 3a).

121) $Eu(TFC)_3$ s. Anm. 108a). Das Experiment wurde gemacht, um Bedingungen zu finden, die beide Enantiomeren nebeneinander erkennen lassen. Unter denselben Bedingungen wurde die Enantiomerenreinheit von 12b nachgewiesen (s. Abschnitt 6.1.1.3.).

122) Die Substanz ist gekühlt in Substanz oder in Lösung

nicht länger als einen Tag haltbar; im Hochvakuum in einer abgeschmolzenen Ampulle mehrere Tage bei Rauntemp. unzersetzt haltbar. Nahm man bei der Säulenchromatographie unpolarere Laufmittel (Cyclohexan), um die Isomeren trennen zu können, verweilte die Verbindung länger als 1h auf der Säule und zersetzte sich merklich.

123) Entkopplungsexperiment: Einstrahlen in 0,90 (t): Vereinfachung bei 1,68 - 1,83 (m→d) und 1,97 - 2,38 (m).

124) Die berechneten Verschiebungen der aromatischen C-Atome finden sich zusammen mit den gemessenen in Tab. 5 (s. Abschnitt 6.2.3.1.).

125) E. Breitmaier und W. Voelter, ^{13}C-NMR-Spectroscopy, Verlag Chemie, Weinheim 1978, S. 213.

126) Entkopplungsexperimente: Einstrahlen in 0,91 (t): Vereinfachung bei 1,58 - 1,70 (m); Einstrahlen in 1,58 - 1,70 (m): Vereinfachung bei 0,91 (t→s), 1,80 - 2,02 (m) und 2,60 - 2,70 (m).

127) Schon nach wenigen Stunden (sowohl in Substanz als auch in Lösung) ließen sich im DC(Petrolether/Essigester = 10 : 1) wieder polare Nebenprodukte nachweisen. Ebenso traten im ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) Nebensignale auf.

128) Das Rohprodukt enthielt laut HPLC (Isooctan/Essigester = 10 : 1; µ-Porasil; 2ml/min; Refraktometer) die Isomeren rac-9/rac-16/rac-20 im Verhältnis 3,94 : 1 : 0,19.

129) Das Rohprodukt war laut HPLC (Bed. s. Anm. 128)) frei von rac-20, enthielt aber die übliche Menge rac-16 (ca. 20%) als ein Nebenprodukt.

130) Die Konstitution schloß man aus den differenzentkoppel-

ten ^{1}H-NMR-Spektren s. Anm. 131).

131) Entkopplungsexperimente: Einstrahlen in 0,91 (t): Vereinfachung bei 1,57 - 1,67 (m→d); Einstrahlen in 1,57-1,67 (m): Vereinfachung bei 0,91 (t→s) und 1,86 - 2,00 (m); Einstrahlen in 2,57 - 2,70 (m): Vereinfachung bei 5,80 (ddd→dd) und 1,86 - 2,00 (m); Einstrahlen in 5,80 (ddd): Vereinfachung bei 2,57 - 2,70 (m), 5,05 (d→m) und 5,11 (d→m).

132) 132a) Zu den Entkopplungsexperimenten s. Anm. 130).
132b) Für die Numerierung der C-Atome s. Abb. 16.

133) 133a) s. Anm. 132b).
133b) s. Anm. 124).

134) Die berechneten Verschiebungen der aromatischen C-Atome finden sich zusammen mit den gemessenen in Tab.6.

135) Bei Einsetzen des Gemisches rac-6/rac-7 = 95 : 5 erhielt man in gleicher Ausbeute das Gemisch aus rac-4/rac-5 unbekannter Zusammensetzung (s. Anm.117)).

136) E. Oskay, Chim. Acta Turc. 2 (1974) 181.

137) 137a) s. Lit. 62).
137b) s. Lit. 138).

138) A. L. Wilds und N. A. Nelson, J. Am. Chem. Soc. 75 (1953) 5366.

139) H. L. Holland und G. J. Taylor, Can. J. Chem. 59 (1981) 2809.

140) R. Groß, D. Chem. 2 (1968) 108.

141) Die Vorschrift wurde analog zu der Oxidation von 3a durchgeführt (s. Abschnitt 6.1.3.).

142) s. Lit. 69b).

143) H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein, Helv. Chim. Acta 46 (1963) 344.

144) C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz und F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc. 76 (1954) 4092.

REGISTRIERNUMMERNVERZEICHNIS

Registriernummern der im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen, sofern sie von den Chemical Abstacts bereits erfaßt wurden:

1a	797-63-7
rac-1a	6533-00-2
1b	68-22-4
2a	2322-77-2
rac-2a	6236-40-4
2b	17976-32-8
3a(17βOH)	14507-49-4
rac-3a(17βOH)	1038-28-4
3b(17βOH)	1091-93-6
4(17βOH)	19882-76-9
rac-4(17βOH)	20833-56-1
5(17βOH)	7443-72-3
rac-5(17βOH)	848-03-3
6	19882-75-8
rac-6	848-05-5
7	38393-52-1
rac-7	5941-92-4
12b	38259-73-3
rac-12b	7686-78-4
12c	83587-15-9
14e	75863-05-7
HX(X=21)	57707-91-2
22(X=21)	83648-23-1

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. F. Becker, Prof. Dr. H. Bock, Prof. Dr. H. Fritz, Prof. Dr. R. Geiger, Prof. Dr. H. Hartmann, Prof. Dr. K. Hensen, Prof. Dr. H. Kessler, Prof. Dr. W. Martienssen, Priv. Doz. Dr. F. P. Montforts, Prof. Dr. H. A. Müser, Prof. Dr. L. Papula, Prof. Dr. G. Quinkert, Prof. Dr. D. Rehm, Prof. Dr. H. Roesky, Prof. Dr. W. Stenzel, Prof. Dr. W.-D. Stohrer und Prof. Dr. M. Trömel.

Lebenslauf

12. April 1956	Geboren in Bad Homburg v.d.H. als zweites Kind der Eheleute Friedrich Baier und Anna Maria Baier geb. Schwaab aus Weipert im Sudetenland.
1963 bis 1966	Besuch der Friedrich-Ebert-Schule (Volksschule) in Bad Homburg.
1966 bis 1975	Besuch der Kaiserin-Friedrich-Schule (Gymnasium) in Bad Homburg.
Mai 1975	Abitur im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig
Oktober 1975 bis Dezember 1976	Wehrdienst in Marburg/Lahn
Wintersemester 1976	Beginn des Chemiestudiums an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main.
Oktober 1978	Diplomchemiker Vorprüfung
April 1980	Diplomchemiker Hauptprüfung
April bis November 1980	Anfertigung der Diplomarbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Quinkert.
November 1980 bis September 1983	Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Quinkert.

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353